

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935.

N°

THÈSE 601

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Michel KANTOR

Né le 16 Décembre 1907, à LODZ (Pologne)

**CONTRIBUTION à l'ÉTUDE CLINIQUE
DES LYMPHOMATOSES
ALEUCÉMIQUES et SUBLEUCÉMIQUES**

PRÉSIDENT : M. CLERC, *Professeur.*

LIBRAIRIE L. RODSTEIN
17, Rue Cujas, PARIS (V')

1935

10a

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935.

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Michel KANTOR

Né le 16 Décembre 1907, à LODZ (Pologne)

CONTRIBUTION à l'ÉTUDE CLINIQUE DES LYMPHOMATOSES ALEUCÉMIQUES et SUBLEUCÉMIQUES

PRÉSIDENT : M. CLERC, *Professeur.*

LIBRAIRIE L. RODSTEIN
17, Rue Cujas, PARIS (V°)

1935

Le Doyen : ROUSSY

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
	LOEPER.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques....	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	MARION.
Clinique d'accouchements	BRINDÉAU.
	COUVELAIRE.
Clinique gynécologique	JEANNIN.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	PROUST.
Clinique thérapeutique médicale	OMBREDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	RATHERY.
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAITRE.
Clinique propédeutique	Pierre DUVAL.
Clinique de la tuberculose	SERGENT.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	BEZANÇON.
	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

BÉNARD Henri ... Pathologie médicale
 BERNARD Étienne Pathologie médicale
 BOULIN Pathologie médicale
 BULLIARD Histologie
 CATHALA Pathologie médicale
 CHEVALLIER ... Pathologie médicale
 DOGNON Physique
 FEY Urologie
 GALLIARD Parasitologie
 CASTINEL Bactériologie
 DE GAUDARD D'ALLAINE .. Pathologie chirurgicale
 GAYET Physiologie
 GIROUD Histologie
 HAGUENAU Pathologie médicale
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie
 HAZARD Pharmacologie
 HUGUENIN Anatomie pathologique
 JOANNON Hygiène
 LABBÉ Henri Chimie biologique
 LACOMME Obstétrique
 LANTUÉJOUL ... Obstétrique

MM.

LAROCHE Guy ... Pathologie médicale
 LEMAIRE Pathologie expérimentale
 LEVEUF Pathologie chirurgicale
 M^{lle} J. LÉVY Pharmacologie
 LÉVY-VALENSI Neurologie et Psychiatrie
 MOREAU Pathologie médicale
 MOULONGUET ... Pathologie chirurgicale
 MOUQUIN Pathologie médicale
 OBERLING Anatomie pathologique
 PETIT-DUTAILLIS Pathologie chirurgicale
 PIÉDELIÈVRE .. Médecine légale
 PORTES Obstétrique
 RICHET Physiologie
 SANNIÉ Chimie biologique
 SÉNÈQUE Pathologie chirurgicale
 TROISIER Pathologie expérimentale
 TURPIN Pathologie médicale
 VIGNES Obstétrique
 WILMOTH Pathologie chirurgicale
 BESANÇON Justin Hydrologie

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens.

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale
 BUSQUET Pharmacologie
 CHAILLEY-BERT . Physiologie

MM.

LEROUX Anatomie pathologique
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie
 ZIMMERN Physique

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ABRAMI.....	} Clinique médicale.	BASSET.....	} Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE..		BROCQ.....	
AUBERTIN.....		CADENAT.....	
BRULE.....		GATELLIER.....	
CHABROL.....		HEITZ-BOYER...	
CHIRAY.....		MOURE.....	
DONZELOT.....		QUENU.....	
DUVOIR.....		SCHWARTZ.....	
LIAN.....		VELTER.....	
PASTEUR-VALLERY- RADOT.....			
SEZARY.....			

MM.	
ECALLE.....	} Clinique ostétricale.
GUENIOT.....	
LEVY-SOLAL....	
METZGER.....	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
FREY	Stomatologie.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MERE

(In memoriam)

A MON PERE,

*Dont la tendre sollicitude toujours en éveil,
toujours prompte à s'affirmer, jamais ne se
démentit.*

*En bien affectueux hommage de piété
filiale.*

*En témoignage de gratitude profonde pour
tout ce que je lui dois et de vive admiration
pour la noblesse de sa vie, toute de bonté et
de devoir.*

A MA FEMME,

En gage de l'affection qui nous unit.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE,
MONSIEUR LE PROFESSEUR CLERC

*Avec l'expression de notre profonde
gratitude pour le grand honneur qu'il
nous fait de présider cette thèse.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ AUBERTIN,

*Il nous inspira l'idée de ce travail et
nous accueillit toujours avec la plus
grande bienveillance ; qu'il daigne
accepter ici l'hommage de notre pro-
fonde reconnaissance.*

INTRODUCTION — DEFINITION

La lymphomatose aleucémique et subleucémique se confond en grande partie avec l'ancien terme désuet et imprécis de pseudo-leucémie. Employé, pour la première fois par Cohnheim et Wunderlich (1865 et 1868) le terme de pseudo-leucémie avait une utilité réelle car il opposait les leucémies aux états cliniques qui, tout en empruntant l'image de ces dernières, n'en présentent pas les modifications sanguines.

Toutefois Cohnheim avait donné à la pseudo-leucémie un sens étroit, parce qu'anatomique, ayant reconnu à cette dernière les lésions des ganglions et de la rate, décrite par Virchow dans les leucémies. Mais le terme pris par la suite, au fur et à mesure des acquisitions nouvelles sur les maladies des organes hématopoïétiques, une signification moins précise, car à l'idée originelle de Cohnheim on a substitué une conception plus large, en rangeant dans le cadre de pseudo-leucémie toutes les maladies, quelles qu'elles soient, qui reproduisent le tableau clinique des leucémies sans en présenter d'hyperleucocytose excessive.

Cela était inévitable, car l'appellation étant défec-
tueuse et le terme de pseudo-leucémie ne pouvant s'ap-

pliquer qu'aux affections essentiellement différentes des leucémies, on y faisait rentrer, dans le même cadre, la lymphogranulomatose, la tuberculose, la syphilis, les néoplasies cancéreuses des ganglions, jusqu'à la maladie de Banti et la maladie de Gaucher (Rieux) ; on comprendra que les limites de la question à mesure qu'elles s'étendent deviennent de plus en plus difficiles à tracer. Aussi Pinkus, entraîné vers la précision, en est venu à isoler du groupe confus de pseudo-leucémie les faits cliniques qui, sur un taux des leucocytes non augmenté, présentent une lymphocytose relative, sous le nom de pseudo-leucémie vraie. Cette appellation n'en était pas moins mauvaise car entre les états leucémiques et les états subleucémiques, il ne peut y avoir place pour les fausses leucémies (Vaquez et Ribierre). Par ailleurs, Türk et Nowack ont attiré l'attention sur l'existence des états leucémiques à réaction sanguine nulle, sans même la lymphocytose relative réclamée par Pinkus.

En France, tout en changeant d'étiquette, on décrivait les mêmes faits, que d'autres ont rangés dans les attributions de pseudo-leucémie, sous le nom de lymphadénie aleucémique (Gilbert, Clerc et Weil).

En Angleterre, Wilks classe tous ces faits sous le nom de maladie de Hodgkin, et la signification de cette dénomination était des plus compréhensives.

C'est, en effet, Hodgkin qui signala le premier l'existence de polyadénites généralisées avec splénomégalie, mais il avait englobé, dans sa description, à côté des cas de lymphomatoses, des adénopathies infectieuses et

peut-être même néoplastiques. En tous cas la discription princeps de cet auteur ne s'appuyait sur aucune constatation microscopique ni hématologique.

Dans le chaos de nomenclature qui cherchait à désigner les mêmes états cliniques sous des noms différents l'ordre n'est mis que par les études histo-pathologiques.

La définition des leucémies s'appuie jusqu'à présent sur l'anatomie pathologique. Sans doute, l'état du sang circulant, tend en principe, à refléter celui des centres leucopoïétiques, mais ce n'est pas une règle absolue ; aussi est-il préférable de prendre pour base de classification d'ensemble non pas les modifications de la formule leucocytaire, mais bien les lésions initiales des tissus.

Dans la leucémie lymphoïde la réaction anatomique de base est comprise dans le lymphocytome. La lymphocytomatose ou, par abréviation, lymphomatose, représente une réaction diffuse et systématisée à la totalité du tissu lymphatique existant dans l'organisme adlute et préexistant chez le fœtus. Le terme de lymphocytome implique une prolifération exclusive des cellules lymphocytaires ; autrement dit, la cellule lymphocytaire prolifère seule, la cellule conjonctive reste intacte.

C'est cette prolifération, étendue à tous les îlots de tissu lymphoïde et qui devient alors lymphomatose, qui représente le substratum anatomique de leucémie lymphoïde.

La lymphomatose peut s'accompagner, ou non, du passage des lymphocytes néoformés dans le sang.

Aussi peut-on distinguer les trois formes suivantes : (Aubertin, Menetrier, Clerc, Türk, Aschoff).

1) lymphomatose aleucémique (sans modification sanguine quantitative ou qualitative);

2) lymphomatose subleucémique avec modification qualitative, c'est-à-dire lymphocytémie, en l'espèce ;

3) lymphomatose leucémique ou leucémie lymphoïde.

Dans tous les cas, si la lymphomatose peut exister sans leucémie sanguine, celle-ci n'a pas d'existence indépendante, et sa production est liée d'une façon constante à une prolifération du tissu lymphoïde; il n'y a pas de leucémie sans lymphomatose.

L'anatomie pathologique établit ainsi l'identité de leucémie lymphoïde et de ses formes dégradées, aleucémique et subleucémique. La seule dissemblance réside dans le nombre des globules blancs, qui, excessif dans la première éventualité, reste modéré ou normal dans les deux autres. La différence est donc quantitative ; elle est de degré et non de nature, la leucémie sanguine ne représentant que la forme la plus complète d'un processus plus général, susceptible, suivant les sujets et suivant les phases de l'évolution, d'amener dans l'équilibre leucocytaire des modifications moins complètes tant en quantité qu'en qualité, réduite au stade subleucémique ou aleucémique. C'est grâce à l'anatomie pathologique qu'ont été recréés les chaînons qu'avait rompus Trousseau et qui reliait aux leucémies certains faits cliniques du groupe hétérogène de son « adénie ».

PREMIERE PARTIE

LA LYMPHOMATOSE AU POINT DE VUE HEMATOLOGIQUE

La division des lymphomatoses en formes leucémiques, subleucémiques et aleucémiques est adoptée par tous les auteurs modernes, ce schema étant basé sur le fait anatomique d'une part, et sur ses traductions hématologiques d'autre part.

Les formes aleucémiques et subleucémiques de la lymphomatose ne diffèrent de la leucémie typique que par l'absence d'hyperleucocytose excessive, caractéristique de cette dernière.

Dans ces cryptoleucémies le sang n'accuse jamais une augmentation considérable des globules blancs, comme on le voit dans la forme typique.

En général, le nombre des leucocytes reste inférieur à 20.000, 15.000. Il peut osciller dans les limites physiologiques et même s'abaisser au-dessous du taux normal pour devenir plus ou moins leucopénique.

S'en tient-on à l'origine historique et ethymologique du terme de leucémie (par abréviation de leucocythémie), on remarque sans peine que ces formes dégradées donnent

volontiers une entorse à la définition classique qui exige le passage de leucocytes en nombre considérable dans le sang périphérique.

Or, nous savons que l'existence de l'hyperleucocytose ne suffit plus aujourd'hui à caractériser une leucémie. L'anomalie quantitative peut être faible, intermittente, voire même fugace ; ce qui importe davantage c'est l'anomalie qualitative. Aussi, si le nombre des leucocytes est peu ou pas modifié, il est rare que la formule leucocytaire n'accuse pas d'altérations qualitatives.

La traduction hématologique de la lymphomatose est la multiplication d'une seule espèce cellulaire : le lymphocyte.

L'équilibre leucocytaire, dans la lymphomatose, est rompu au profit de lymphocytes dont le taux peut atteindre de 60 % à 90 % et même plus du nombre total des globules blancs. C'est cette lymphocytose qui trahit la tendance lympho-leucémique du syndrome hématique, tendance qui peut ne jamais se manifester autrement que par un pourcentage anormal des lymphocytes dans le sang circulant, mais suffisant pour extérioriser un trouble profond dans la leucopoïèse et individualiser une des traductions hématologiques du processus leucémique. C'est la forme subleucémique, correspondant à l'ancienne pseudo-leucémie de Pinkus.

Mais la transformation lymphomateuse des tissus hématopoïétiques peut n'apporter aucune modification ni dans le chiffre ni la formule leucocytaire. Il est vraiment extraordinaire que le sang reste normal quand les moyens de diagnostic anatomique (biopsie, ponction de la rate)

plaident en faveur d'une hyperplasie lymphoïde typique. Aussi paradoxal que soit ce fait, il n'en existe pas moins, et Türk avait déjà attiré l'attention sur ce point en proposant le terme heureux de lymphomatose aleucémique, pour désigner ces états.

On remarque donc que si, d'un côté, la quantité de leucocytes en circulation efface insensiblement les frontières de la leucémie lymphoïde, par l'intermédiaire des formes dégradées et frustes, d'un autre côté, la définition des leucémies, basée sur les modifications qualitatives de la formule leucocytaire se trouve constamment en défaut vis-à-vis de ces formes aleucémiques *sensu stricto*, où la réaction sanguine est nulle.

Toutefois une étude minutieuse concernant la morphologie des éléments en circulation, au cours de la lymphomatose peut fournir des indications précieuses sur la nature du syndrome, et qu'un observateur d'une compétence éprouvée saura mettre à profit. Tous les lymphocytes, au cours des états leucémiques, ne correspondent pas exactement aux lymphocytes réellement normaux du sang. A côté des lymphocytes mûrs, aisément reconnaissables et caractérisés par leur noyau qui peut remplir tout le cytoplasma, réduit à un mince liseré périphérique, on peut rencontrer des formes plus jeunes, incomplètement évoluées, de maturation diverse, différant des lymphocytes normaux par leurs dimensions, l'aspect du noyau, la disposition de la chromatine, l'abondance plus ou moins grande de leur cytoplasma.

La plupart de ces éléments sont compris dans le lymphoblaste ou le grand lymphocyte, cellule plus jeune seule-

ment, plus voisine de la mitose, caractérisée par son réseau chromatinien moins dense, plus délié et non compact, comme celui des lymphocytes adultes, par un ou deux nucléoles subsistant à côté du noyau, par la présence des granulations azur dans leur cytoplasma. Celui-ci peut être plus abondant et disposé irrégulièrement autour du noyau.

L'existence de lymphoblastes dans le sang d'adulte est toujours pathologique (mais non chez l'enfant). Or, ces lymphoblastes peuvent être plus ou moins nombreux et présenter quelques stigmates morbides, tel l'absence de granulations azurophiles; enfin, on peut suivre sur les lames de sang de formes intermédiaires entre le lymphoblaste et le lymphocyte.

L'examen des lames montre en outre des noyaux « libres », isolés, sans liseré protoplasmique périphérique, des éléments déformés, effilochés, débris de cellules en histolyse. Il n'est point exceptionnel de mettre en évidence, sous le microscope, des formes réellement pathologiques, de véritables atypies morphologiques des mononucléaires, telles que les cellules de Rieder, à noyau lobulé ou échancré et cytoplasme rempli de granulations azurophiles, des cellules de Türk, à noyau excentrique, entouré quelquefois d'un halo clair, à protoplasma homogène et fortement basophile.

La présence de lymphoblastes, de grands lymphocytes, de cellules de Rieder, de cellules de Türk, témoignerait d'une déviation dans le mécanisme de la leucopoïèse, ces éléments n'apparaissant en circulation qu'au cours des états morbides déterminant une prolifération hâtive et désordonnée dans les centres leucopoïétiques, donc avant

tout dans la lymphomatose. Les auteurs allemands attachent une importance sans égale à ces constatations (Naegele), mais il serait intéressant quand même de savoir pour combien celles-ci ont pu servir à établir un diagnostic assuré de ces cryptoleucémies, surtout de la lymphomatose aleucémique, sur la difficulté duquel insistent la plupart des auteurs.

FORME ALEUCEMIQUE. — C'est la variété la plus fruste de leucémie lymphoïde, variété où la réaction sanguine est nulle tant au point de vue quantitative que qualitative, c'est-à-dire où il n'y a ni hyperleucocytose ni lymphocytose. Cette définition doit toutefois perdre de sa rigidité sur le terrain clinique, car force est de faire rentrer dans le cadre de lymphomatose aleucémique les cas qui, tout en conservant une formule **qualitativement** normale, présentent une leucocytose discrète ou même une leucopénie.

Autrement dit, ce qui définit la leucémie au point de vue hématologique, ce n'est pas la réaction sanguine quantitative, mais la réaction sanguine qualitative. C'est cette dernière qui trahit la tendance lympho-leucémique d'un syndrome, empruntant l'image clinique de la leucémie, par le bouleversement des rapports leucocytaires normaux. Or, dans les formes aleucémiques l'équilibre leucocytaire est conservé et le syndrome clinique n'a de leucémie que la présence dans le sang de quelques éléments mononuclées, immaturés et pathologiques, dont la recherche sur les lames de sang pourrait éventuellement servir de guide dans le diagnostic différentiel.

Cette réaction sanguine nulle peut accompagner le tableau classique de leucémie lymphoïde avec ses multiples adénopathies, spléno-et hepatomégalie et autres déterminations possibles. C'est rare.

Plus fréquemment on observe une réaction sanguine nulle au cours de localisations strictes, tout au moins cliniques, du processus : adénopathie unique et isolée, lymphomatose cutanée, forme splénique pure, formes pharyngolaryngées (Klestadt, Videbech), syndrome de Mikulicz (multiples observations), tumeurs lymphomateuses à localisations diverses (rein, sein, prostate etc). Tous ces faits sont relativement peu fréquents. Mais on conçoit les difficultés d'interprétation clinique qu'ils peuvent soulever, puisque la plupart du temps les examens du sang ne sont pas décisifs. Le diagnostic, dans ces cas, est plus anatomique qu'hématologique. Encore faut-il que la lésion soit accessible pour pratiquer la biopsie.

Très fréquemment, sinon toujours, c'est encore par l'évolution que l'on penchera vers le diagnostic de leucémie, car il n'y a guère d'observation probante de lymphomatose aleucémique qui aurait gardé cette réaction sanguine nulle pendant toute son évolution. Beaucoup d'auteurs tiennent même pareille éventualité comme fort problématique (Türk, Hirschfeld). Qu'il s'agisse de cas traités ou non, on observe à partir d'un certain moment de l'évolution de la maladie, sinon une poussée d'hyperleucocytose, du moins une tendance à l'inversion de rapports leucocytaires en faveur de lymphocytes. La lymphomatose aleucémique tend à devenir une subleucémie au fur et à mesure de son évolution. Il n'est pas rare qu'elle se trans-

forme en leucémie vraie (Aubertin, Gouget et Thibaut, Pollag, Bucco, Türk, Dickinson et Lwow, Wende, Foged, etc., etc...)

Mais il faut savoir qu'une forme aleucémique peut évoluer pendant des années sans que, durant cette phase, le sang trahisse la véritable nature de la maladie autrement que par la présence de quelques atypies morphologiques et de quelques éléments jeunes (lymphoblastes et grands lymphocytes), malgré la transformation lymphomateuse des tissus hématopoïétiques. L'hyperplasie reste localisée aux organes sanguiformateurs et n'intéresse point le sang.

Observation 1 (inédite et communiquée par M. le docteur Aubertin).

M. F., âgée de 52 ans, remarque en janvier 1927 que des ganglions cervicaux existant depuis plusieurs mois (le début ne peut être précisé par le malade), prennent à cette époque des proportions inquiétantes. Le docteur Lehmann, consulté, prescrit un traitement arsénical et un traitement à base de poudre de rate, de moelle osseuse et d'hypophyse sans grands effets. L'adénopathie s'exagère, les ganglions deviennent sensibles, un peu de fièvre apparaît. En février de cette même année, le malade est vu par MM. les docteurs Aubertin et Lehmann, qui ordonnent, en présence de cette adénopathie, qu'accompagne une température vespérale de 38°, un examen du sang dont voici les résultats :

Hb, 80 %; glob. rouges, 4.830.000; blancs, 11.200; neu-

tros, 56 %; éosinos, 2 %; mononucléaires, 30 %; monocytes 12 %.

On prescrit une série d'injections d'acétylarsan, qui doivent bientôt être abandonnées, en raison d'intolérance du malade. Au mois de mars, on prescrit un traitement iodé, qui est poursuivi jusqu'au mois de mai. En juin, nouvelle tentative des injections d'acétylarsan, qui échoue comme précédemment. De juillet à octobre, traitement iodé et mercuriel (biiodure). A cette époque de nouveaux ganglions apparaissent du côté gauche dans la région cervicale. Une nouvel examen du sang montre :

Hg, 80 %; glob. rouges, 4.500.000; glob. blans, 4.100; neutros, 43 %; éosinophiles, 1 %; mononucléaires, 40 %; monocytes, 16 %.

En novembre, 9 injections d'acétylarsan, radiothérapie ensuite.

Le malade succombe dans le courant de l'année 1928.

Observation II (Pavel, Walther, Jonescu et Economiu :
Leucémie lymphatique aleucémique. « Le sang », vol.
6, 1932).

Homme de 47 ans, accusant des troubles variés : hypertrophie ganglionnaire diffuse, douleurs abdominales et ostéo-articulaires, prurit intense avec éruption papulo-vésiculeuse, amaigrissement et asthénie. L'affection date de plusieurs années pour ce qui est des adénopathies.

Les examens répétés du sang montrent, à côté d'une légère anémie, qui se maintient aux environs de 3.000.000 de glob. rouges par mmc., un nombre de leucocytes

variant de 8.800 à 3.800. La formule montre des chiffres variant entre les extrêmes suivants :

Neutros, 63-72 %; éosinos, 1-3 %; basoph., 0-2 %; lymphos, 10-27 %; monocytes, 5-14 %.

Une biopsie faite à la même époque ne laisse pourtant pas de doute sur la nature leucémique des ganglions hyperplasiés.

Au bout de six mois d'hospitalisation, le malade fait une crise d'occlusion intestinale subaiguë, et ce n'est qu'après cet accident que le taux de leucocytes monte à 22.500, mais le leucogramme reste presque inchangé.

La différenciation montre en effet : neutros, 62 %; lymphos, 34 %.

Ce n'est que dans les dernières étapes évolutives que la formule leucocytaire prend le caractère lympho-leucémique, l'énumération différentielle des globules blancs montrant en effet :

Neutros, 5 %; monocytes, 1 %; lymphos., 94 %; (parmi les lymphocytes, on compte 20 % de lymphoblastes).

Observation III (Sheldon : Diabetes insipidus occurring in a case of lymph. leukemia of aleukaemie type; *Lancet*, n° 10, 1927.

S. L., âgé de 20 ans; entré à l'hôpital le 23 mars 1923, pour une angine pseudo-membraneuse de nature probablement diphtérique. Mais l'attention fut d'emblée attirée sur l'existence d'un énorme paquet ganglionnaire au cou. On retrouva, d'ailleurs, des volumineux ganglions dans les

aines et dans les aisselles. Les premières adénopathies étaient apparues, il y a deux ans, ayant débuté par les territoires inguinaux. Il n'y a pas de splénomégalie.

L'examen du dang : (30 juillet 1923) :

Hb, 75 %; glob. rouges, 4.820.000; glob. blancs, 7.680; neutros, 63 %; éosinos, 2 %; basophil, 1 %; lymphos., 30 %; gros mononucléaires, 3 %.

Le malade a guéri de son angine en huit jours. Mais l'évolution de la leucémie a repris. Les adénopathies cervicales se sont considérablement exagérées; peu après on notait l'apparition d'un œdème avec cyanose de la partie supérieure du corps.

Un nouvel examen du sang pratiqué le 11 octobre 1923 montre :

Glob. blancs, 7.840; lymphos., 54 %; neutros., 40 %; gros monos. 6 %;

Le 26 octobre apparaît une polyurie inexpliquée, sans glycosurie.

Un examen du sang fait le 1^{er} novembre 1923 est déjà plus significatif :

Glob. blancs, 12.360; neutros., 35 %; lymphos., 62 %; gros monos., 3 %.

L'état s'aggrave dans la suite; des hémorragies font l'apparition, d'abord un purpura associé à une éruption vésiculo-papuleuse, puis des épistaxis et finalement trois hématomèses, dont la dernière emporte le malade.

L'autopsie confirme le diagnostic de leucémie. Comme point intéressant, il faut noter l'infiltration lymphomateuse de l'hypophyse, cause de la polyurie constatée du vivant du malade.

Observation IV (P. Emile-Weil. « Sang », n° 6, 1934 et n° 4, 1935).

M. W., journalier, 74 ans, entre à Tenon, le 5 septembre 1933, pour douleurs de l'hypocondre gauche et hypertrophie ganglionnaire, dont le début remonte à un mois environ.

Rien de notable dans les antécédents, il a toujours été bien portant, mais sa femme est morte de la tuberculose pulmonaire. Actuellement, pâleur légère, amaigrissement marqué; on trouve dans les aines, dans les aisselles, dans les régions sus-claviculaires et acrotidiennes, de petits ganglions de la grosseur d'un haricot à celle d'une noix, durs, mobiles, indolores. La rate est très augmentée de volume et descend au-dessous de la ligne ombilicale, elle est dure, mobile, légèrement douloureuse. Le foie est normal.

On pratique un examen du sang, une ponction de la rate, une biopsie ganglionnaire.

Hémogramme : glob. rouges, 4.850.000; hb., 80 %; glob. blancs, 6.200; neutros., 54 %; lymphos. et moyens monos., 31 %; monocytes, 14 %; métamycocytes, 1 %.

Splénogramme : La pulpe splénique étalée montre une très grande abondance d'éléments cellulaires, au contact les uns des autres. Ce sont les cellules mononucléées à noyau occupant presque toute la cellule dont le protoplasma peu étendu hyalin, apparaît sous forme de lunule. La chromatine prend un aspect réticulé ou granuleux, laissant fréquemment apparaître un ou deux nucléoles.

Biopsie d'un ganglion de l'aine. — La coupe montre un ganglion hypertrophié, dont la structure normale a com-

plètement disparu. Le tissu est formé d'une nappe uniforme de lymphocytes plus ou moins normaux à noyau plus ou moins clair avec de loin en loin des figures de mitose.

Evolution. — Le malade reprend durant son **premier** mois de séjour 4 kg., mais les ganglions sont certainement augmentés de volume. Plusieurs examens du sang ont été pratiqués durant l'hospitalisation. Ce n'est que le 14 novembre 1933 que le leucogramme prend une tendance leucémique :

Glob. rouges, 3.740.000; glob. blancs, 6.200; hb., 80 %; neutros., 35 %; éosinos., 1 %; lymphos., 58 %; grands monos 6 %.

A cette date on soumet le malade aux R. X., qui amènent une légère amélioration dans l'état général, mais les ganglions et la rate restent non modifiés.

Au début de janvier 1934 apparaît un épanchement hémorragique de la plèvre gauche et le malade succombe le 27 janvier 1934.

Les quatre observations ci-dessus constituent un groupe homogène au point de vue de leur traduction hématologique. Dans toutes il s'agit d'une lymphomatose aleucémique au sens absolu du mot. Le leucogramme est plus ou moins normal, mais non leucémique, puisqu'il n'y a pas de lymphocytose et les polynucléaires dépassent en nombre les mononucléaires. Cette variété de lymphomatose ne peut être diagnostiquée d'une façon assurée que par les moyens anatomiques : biopsie ou ponction de la rate, suivant les cas.

Mais on remarque que dans les quatre observations le leucogramme a acquis le caractère lympholeucémique au fur et à mesure de l'évolution, puisque les lymphocytes ont pris le dessus sur les polynucléaires.

FORME SUBLEUCEMIQUE. — Cette variété de lymphomatose s'observe déjà plus fréquemment en clinique. La ressemblance avec la leucémie lymphoïde est complète et subsiste même dans le tableau hématologique, dans lequel figure le même lymphocythémie, allant jusqu'à 60 à 90 % du nombre de leucocytes. Celui-ci peut être normal, légèrement augmenté ou même diminué. Peu importe; ce sont les modifications de l'équilibre leucocytaire, montrant une pullulation des éléments lymphocytiques, qui constituent la condition suffisante pour justifier l'étiquette de subleucémie lymphoïde.

C'est de propos délibéré que nous faisons abstraction de modifications quantitatives, c'est-à-dire de l'augmentation du nombre total des leucocytes qui, par ailleurs, peut être plus ou moins accentué, sans toutefois atteindre des valeurs habituellement observées au cours des états leucémiques. Le taux de la leucocytose totale est éminemment variable, et dans le cours même d'une leucémie on peut observer des écarts plus ou moins considérables dans les chiffres leucocytaires, suivant les phases de l'évolution, l'action thérapeutique, l'influence de certaines associations morbides; et des circonstances mal déterminées peuvent faire varier, elles aussi, le nombre des leucocytes dans des limites souvent étendues. On comprend dès lors qu'une démarcation nette entre la subleucémie et la leucémie

typique devient impossible à établir, le même trouble qualitative, c'est-à-dire le bouleversement de l'équilibre leucocytaire au profit de lymphocytes, caractéristique hémato-logique essentielle de la lymphomatose, pouvant ou non s'adjoindre de modifications quantitatives plus ou moins importantes.

Observation V (P. Emile-Weil et Noiré : Un cas de lymphadénie lymphatique aleucémique cliniquement guéri depuis six ans; Bul. mém. Soc. Hôp. Paris; 1905, p. 495, et 1911, vol. 32, p. 498).

Marie ST..., 52 ans, s'est aperçue en mars 1903 de l'existence d'une tumeur indolente dans l'aine gauche, qui augmentait rapidement de volume. Une cure à Bourboule, durant l'été de cette même année, n'ayant amené aucune modification dans le volume de la masse inguinale, la malade vient consulter à la fin du mois d'octobre.

La patiente est une femme amaigrie, qui pèse 89 livres, elle se plaint de fatigue, de perte de forces; elle tousse par quintes, comme si elle était atteinte de coqueluche, mais ne crache qu'au réveil. Malgré les symptômes fonctionnels on ne trouve pas de lésion pulmonaire, ni signe de tumeur médiastinale. Il n'y a pas d'hypertrophie amygdalienne, pas de ganglions cervicaux. On ne trouve rien dans les aisselles. Par contre, les régions inguinales présentent deux tumeurs; volumineuse à gauche, plus petite à droite. A la palpation, l'abdomen est rempli par de petites tumeurs, qui remontent jusqu'à l'ombilic. Le foie et la rate ne sont pas perceptibles.

L'examen du sang : glob. rouges, 4.080.000; glob. blancs, 9.800; neutros., 35 %; éosinos, 3,5 %; pet. mononucléaires, 51 %; gr. mononucléaires, 10 %; basiphiles, 0,5 %.

On soumet la malade aux applications de R. X. Pendant l'année 1905, une séance de radiothérapie, où ses ganglions ou sa rate absorbaient une teinte de radiomètre Sabouraud-Noiré, fut pratiquée tous les quinze jours. A partir de 1906, la malade ne revient plus que tous les trois mois; elle a bénéficié de trois séances de radiothérapie en 1906, 1907, 1908, 1909. En 1910 et en 1911, elle a d'elle-même réduit le traitement annuel à deux séances.

En 1911 la malade est présentée à la Société médicale des Hôpitaux. Elle pèse maintenant 54 kg.; elle a des forces et travaille pour vivre, alors qu'elle avait jadis dû cesser tout travail; quant aux ganglions on n'en constate point. La rate et le foie paraissent normaux. Un examen du sang, fait à cette époque, montre :

Glob. rouges, 4.820.000; kb., 85 %; glob. blancs, 7.400; neutros., 47 %; éosinos., 8 %; pet. mononucléaires, 10 %.

Suites inconnues...

Observation VI (P. Emile-Weil, Isch-Wall et Perles : La ponction de la rate dans la lymphomatose. « Le sang » n° 4, 1935).

M. N., ancien métreur, 69 ans, vient consulter en juillet 1932, pour asthénie, fatigue, amaigrissement, troubles remontant à quelques mois et coïncidant avec l'apparition des ganglions inguinaux bilatéraux.

Antécédents, rien à signaler, sinon une prostatectomie en 1924.

Actuellement, l'examen montre un assez bon état général, malgré le gros amaigrissement déjà signalé, et, dès la première inspection, on est frappé par la présence, dans les aines, de grosses masses saillantes, de la dimension d'une petite orange. Ces ganglions sont fermes sans être durs, de contours irréguliers; ils sont mobiles sur les plans profonds et sous la peau. On note des ganglions semblables, mais de moindre importance, dans les creux axillaires, les régions sous-maxillaires, carotidiennes, et sous-claviculaires. L'examen de l'abdomen révèle une rate aisément palpable à trois travers des doigts, sous les fausses côtes, elle est ferme, lisse, indolore et mobile.

A l'entrée, le 25 juillet 1932, on trouve l'hémogramme suivant :

Glob. rouges : 3.170.000; glob. blancs, 7.800; hb., 70 %; neutros., 26 %; eosoph., 1 %; lymphos. et moyens monos., 69 %; grands monos., 2 %; cellules de Türk, 1 %.

La biopsie d'un ganglion et la ponction de la rate confirment le diagnostic de lymphomatose subleucémique. Traité par les Rayons X, les masses diminuent. En novembre 1932, on trouve l'hémogramme suivant :

G. R., 3.060.000; G. B., 5.200; neutros., 65 %; lymphos. et moyens monos., 26 %; grands monos., 4 %; myélocytes, 7 %.

Puis survient une rechute où la formule s'inverse de nouveau, les leucocytes montant à 25.000. Les cellules souches apparaissent en juillet 1933; l'anémie augmentant, le malade succombe à la cachexie en septembre 1933.

Observation VII (Schereschewsky : *Über einen Fall von Geschwisterleukämie. Zbl. f. inn.; Med. n° 26, 1926.*)

Femme, âgée de 54 ans, diabétique, consulte pour adénopathies multiples, splénomégalie et hépatomégalie. La maladie remonte au mois de juin 1924, et ses premières manifestations consistaient en l'apparition des adénopathies inguinales, puis axillaires.

A l'examen, le 17 juillet 1924, outre les adénopathies, on trouve une grosse rate dont le pôle inférieur dépasse le gril costal de plusieurs travers de doigt. Le foie est hypertrophié, descendant au dessous des fausses côtes.

Examen du sang : Hb., 50 %; glob. rouges. 3.500.000; glob. blancs, 8.300, avec 83 % de lymphocytes.

On institue un traitement radiothérapique, suivi d'effets presque catastrophaux. A la suite des irradiations survient une forte leucopénie, le nombre de leucocytes tombe à 900, celui des hématies à 2.650.000. Intervalle de plusieurs mois, durant lequel on irradie très prudemment les extrémités osseuses; puis reprise du traitement aux rayons X. Le dernier examen du sang montre :

Hb., 62 %; glob. rouges, 3.200.000; glob. blancs, 8.050; neutros., 7 %; éosinos., 0,5 %; lymphos., 92 %.

Les trois observations ci-dessus s'apparentent par leur traduction hématologique. Dans les trois cas ci-dessus le diagnostic pouvait être assuré sur les données de l'examen du sang qui, en révélant des modifications qualitatives de la formule blanche par l'inversion des rapports leucocytaires normaux en faveur de lymphocytes, ne permettaient guère d'hésitation à étiquetter le syndrome clinique. Une

subleucémie lymphoïde se reconnaît déjà à la multiplication d'un seul type cellulaire, c'est-à-dire des lymphocytes, sans qu'il y ait besoin d'une augmentation du nombre total des leucocytes. Ceux-ci peuvent demeurer normaux comme quantité, et le syndrome hématique n'en porte pas moins le cachet de lymphomatose par la pullulation des éléments lymphocytiques.

Mais il faut que le taux de ces derniers dépasse au moins 60 % du nombre total des globules blancs pour pouvoir affirmer le diagnostic en toute certitude, car toute lymphocytémie chronique ne reflète pas nécessairement la lymphomatose.

Il existe des lymphocytémies, en quelque sorte passives, et dues à la destruction ou à la disparition des éléments granuleux, plus fragiles, comme en témoigne quelquefois la leucopénie concomittante plus ou moins accentuée (tuberculose à type lymphomateux par exemple).

D'ailleurs, il n'est point exceptionnel qu'une lymphomatose évolue avec une formule leucopénique. Cette éventualité serait un peu spéciale à l'enfant chez qui la forme chronique de leucémie lymphoïde n'est point une rareté (de Bruin).

En voici un exemple :

Observation VIII (Maternowska et Redlich. *Polska Gazeta Lekar*, 1931, n^{os} 19 et 20, p. 401.

Fillette, âgée de quatre ans, admis à la clinique le 12 avril 1926. Depuis le mois de juillet, époque à laquelle elle

fut vaccinée, les parents avaient remarqué un amaigrissement progressif de l'enfant, avec pâleur croissant de jour en jour et un léger état subfebril. Il y a quatre mois, l'enfant commençait à se plaindre d'une douleur au genou gauche, puis se mit brusquement à boîter.

Deux mois avant l'hospitalisation actuelle l'enfant a eu la rougeole et à deux semaines d'intervalle de celle-ci des oreillons.

Status somaticus : Enfant apathique, somnolente, très fortement amaigrie, à teint pâle jaunâtre, subictérique. Très nombreux ganglions hypertrophiés, durs, indolores, mobiles, au cou, aux aisselles et aux aines. Des deux côtés, en avant de l'oreille, on palpe une masse tumorale, de volume d'une petite pomme, d'une consistance ligueuse. Il existe un petit ganglion génien du côté droit.

La rate est légèrement hypertrophiée, mais distinctement palpable. Le foie est augmenté de volume et descend à deux travers de doigt au-dessous du gril costal.

Un gros genoux tuméfié et douloureux avec disparition des reliefs et méplats normaux. Poumons et cœur paraissent normaux.

Réactions de von Pirquet et de Wassermann négatives.

Hémogramme : glob. rouges, 3.300.000; hb., 40 %; glob. blancs, 3.750; neutros, 14,5 %; lymphos., 81,5 %; monocytes, 1,5 %; plasmocytes, 0,5 %; formes jeunes, 1 %.

Durant les premiers jours de l'hospitalisation l'adénopathie s'est exagérée.

Le 16 avril 1926 apparaît un œdème violacé de la jambe gauche qui persistait pendant 5 jours.

L'enfant ne cessait de se plaindre des douleurs du genou. La radiographie du membre malade révèle une raréfaction du squelette de la jambe avec usure du plateau tibiale.

L'état allant en empirant, l'enfant succombe le 5 mai 1926. Le dernier examen du sang avait montré :

Glog. rouges, 645.000; hb., 13 %; glob. blancs, 2.600; neutros., 12,8 %; lymphos., 86,8 %; plasmocytes, 2 %; formes jeunes, 0,4 %;

Il s'agit, dans cette observation, d'une subleucémie lymphoïde avec leucopénie. Ce qui frappe, c'est l'évolution subaiguë de la maladie. Mais on remarque que malgré l'évolution rapide de la maladie, le syndrome ne relève pas d'une leucémie aiguë, c'est-à-dire, hématologiquement parlant, d'une leucoblastomatose aiguë.

Or, l'enfant fait des formes à marche rapide, dont l'évolution peut se dérouler en quelques semaines et dont il faut être averti.

C'est une lymphomatose et non pas une leucoblastomatose avec laquelle toute la ressemblance se borne à cette allure subaiguë, car malgré tout, l'évolution y est moins rapide qu'au cours d'un véritable syndrome leucémique aigu.

Peut être l'anémie extrême est responsable que ces formes infantiles de lymphomatose se déroulent avec une rapidité déconcertante, car pratiquement il n'y a guère de leucémie lymphoïde chez l'enfant qui évoluerait sans hypoglobulie accentuée, quelquefois poussée jusqu'au degré de l'anémie aplastique.

Il faut encore insister sur la précocité des manifesta-

tions osseuses, dans cette observation, vers lesquelles remonte certainement le début clinique de la maladie.

**

Souvent encore avec des modifications qualitatives de la formule leucocytaire coexiste une légère hyperleucocytose. Le nombre total des globules blancs, sans être exagérément augmenté, dépasse plus ou moins largement les taux physiologiques. On peut compter 15.000, 20.000 leucocytes ou mêmes plus.

On remarque dès lors que, si le nombre de ces derniers s'élève encore, la démarcation entre la subleucémie et la leucémie devient impossible à tracer, car on ne peut pas dire où finit l'une et commence l'autre.

Par ailleurs, dans le cours même d'une subleucémie on peut assister à des poussées d'hyperleucocytose plus ou moins accentuées, et les chiffres leucocytaires, trouvés lors des examens successifs du sang, peuvent varier dans des limites assez étendues. C'est un tort que de dire qu'au cours d'une subleucémie la réaction sanguine quantitative reste la même durant toute l'évolution. Pratiquement on peut affirmer qu'il n'y a guère de lymphomatose subleucémique qui conserverait une stabilité de ses réactions hématologiques.

Il faut reconnaître toutefois qu'un grand nombre de ces formes dégradées arrivent au terme de leur évolution sans jamais se transformer en leucémie. Une subleucémie peut évoluer jusqu'à la mort du malade, tout en ne présentant que des écarts peu sensibles dans le chiffre et la formule leucocytaire. Mais dans des cas non moins nombreux on

peut assister à des modifications, et comme à des ondulations successives de la leucocytose dans les deux sens. Brusquement, le nombre des leucocytes s'élève à des taux de plus en plus importants, pour retomber ensuite spontanément, sans traitement, à des chiffres plus bas. L'augmentation du nombre des globules blancs peut être aussi importante que la subleucémie devient momentanément une leucémie typique.

C'est ainsi que dans une observation ci-dessous rapportée de Klein une subleucémie avec 19.000 leucocytes au début parvient à se transformer en leucémie au bout de six ans, le nombre des leucocytes s'étant élevé à 75.600, sans s'y maintenir toutefois, car dans la suite on assistait à une « dégradation » progressive de leucémie en subleucémie. Le phénomène inverse, c'est-à-dire la transformation de subleucémie en aleucémie peut également s'observer.

On remarque donc que la traduction hématologique d'une lymphomatose n'est rien, et suivant les phases de l'évolution (ou encore sous l'influence du traitement ou des infections intercurrentes), on peut assister à des variations plus ou moins étendues des chiffres leucocytaires, et cette variabilité de la réaction sanguine quantitative prouve l'unicité du syndrome anatomo-clinique, qu'elle qu'en soit l'expression au point de vue hématologique.

Observation IX (Steiner : Familiare Leukämie; Münch med. Wochschr., n° 46, an. 1933).

E. H..., 50 ans, consulte le 11 avril 1927 pour adénopathies multiples. Rien à signaler dans les antécédents, sauf que son frère est mort de leucémie.

C'est depuis peu que le malade s'est aperçu d'une hypertrophie ganglionnaire au cou. A l'examen on palpe des ganglions dans tous les territoires lymphatiques externes et la radiographie montre des ombres polycycliques dans le médiastin. Il n'y a ni spléno, ni hépatomégalie.

Hémogramme : Hb., 97 %; glob. rouges, 4.810.000; gl. blancs, 23.300; neutros., 21 %; lymphos., 79 %.

On fait le diagnostic de leucémie lymphoïde que la biopsie d'un ganglion superficiel confirme. Le malade est soumis aux rayons X. C'est à peine si les adénopathies régressent mais le nombre des leucocytes tombe à 14.550.

En novembre 1928, le malade se présente de nouveau à l'examen. A cette époque les adénopathies se sont considérablement exagérées. A la palpation de l'abdomen on trouve une tumeur dure, résistante, du volume d'une grosse orange, à siège périombilical.

L'examen du sang : Hb, 76 %; glob. rouges, 4.830.000; glob. blancs : 11.850; neutros., 20,5 %; éosinos, 0,5 %; basoph., 0,5 %; petits lymphos., 76,5 %; grands lymphos., 2 %.

Le malade n'est revu qu'en juillet 1931. Les adénopathies semblent avoir encore augmenté de volume. L'examen du sang pratiqué cette fois montre un abaissement du nombre des globules blancs à 6.150. En mars 1932, le malade, dont l'état a manifestement empiré, se fait hospitaliser.

A cette époque on note, outre les adénopathies, une volumineuse hépato-splénomégalie avec une ascite considérable.

L'examen du sang montre :

Hb., 59 %; glob. rouges: 3.300.000; glob. blancs, 3.800; netros., 53 %; éosinos., 0,5 %; lymphos., 42 %; monocytes, 4,5 %.

On pratique une nouvelle biopsie ganglionnaire qui confirme les données de la première. Le malade succombe dans un état de cachexie impressionnante, en dehors de la clinique, en juillet 1932.

Voilà donc une observation qui prouve la possibilité de la « transformation » de subleucémie en aleucémie. Chez ce malade, le taux leucocytaire était au début de 23.300, avec 79 % de lymphocytes. Sous l'influence de séances radiothérapeutiques le nombre des leucocytes tombe à 14.550. Cette chute se poursuit durant les années suivantes, malgré que le malade ne bénéficiât d'aucun traitement. Il meurt aleucémique, bien que la maladie ne cessât de progresser.

On assiste ici à ce phénomène paradoxal de noter une amélioration des signes hématologiques, alors que le processus leucémique poursuit son évolution.

Observation X (recueillie dans le service de M. Aubertin.

Cf. Aubertin et Patey. Soc. de Hématologie, 5 avril 1935).

M. A..., tonnelier, âgé de 61 ans, nous est envoyé par le

docteur Ramadier, chef du service d'oto-rhino-laryngologie, où il est venu consulter en raison de troubles de phonation, apparus depuis peu de temps.

Lors du premier examen, le 9 juin 1934, on constate de volumineuses adénopathies périphériques qui, au cou, sont représentées par deux masses symétriques engainant l'angle postérieur du maxillaire inférieur et débordant sur le territoire carotidien. Leur volume est celui d'une grosse orange.

La chaîne jugulaire est atteinte symétriquement, elle aussi, et on y palpe de petits ganglions banaux dans leur volume et dans leur consistance. La rate est percutable à 5 travers de doigt et son pôle devient perceptible en inspiration profonde.

A l'inspection de la cavité buccale, on constate deux volumineuses amygdales se rejoignant par leur face interne et repoussant par leur bord antérieur le pilier correspondant du voile du palais, qui est déplié et parcouru des nombreux tractus variqueux. Au palper, la consistance de ces amygdales hypertrophiées se montre d'une dureté presque cartilagineuse.

L'histoire de la maladie montre que l'affection date depuis longtemps. C'est en juillet 1918 qu'on constate pour la première fois des adénopathies. Elles se manifestaient d'abord à la région cervicale. Leur volume, quoique assez marqué, était moindre qu'actuellement. Lors d'une hospitalisation pour cette adénopathie, on n'a trouvé aucune atteinte amygdalienne; par contre, les adénopathies inguinales étaient bien plus volumineuses qu'actuellement. Un traitement aux R. X. (3 ou 4 séances), a amené une fonte rapide des hypertrophies ganglionnaires. On n'a pratiqué aucun examen du sang à cette époque).

En janvier 1919 se manifestent, pour la première fois, du prurit et des lésions cutanées.

De 1920 à 1933, le malade n'accusait plus aucun trouble fonctionnel, et il a pu exercer normalement son métier sans fatigue.

C'est l'apparition récente des accidents du côté du pharynx qui l'a amené à consulter. Trois examens du sang, pratiqués dans le service de M. Aubertin, ont donné les résultats suivants :

	Le 9 Juin (1 ^{er} examen)	Le 21 Juin (2 ^e examen)	Le 28 Juin 1934 (3 ^e examen)
glob. rouges.	5.320.000	5.400.000	5.400.000
Hb.	85	85	85
V. G.	0,87	0,87	0,78
Glob. blancs.	15.150	35.100	22.050
neutros.	28	14	21
éosinos.	0	0	1
basophil.	0	0	0
lymphos.	3	1	1
mononucléaires.	62,5	83	74
monocytes.	5	1,5	6,5
lymphoblastes.	0	0,5	0
myélocytes.	0,5	0	0
	70,5	84,0	82,5

Dans l'intervalle de ces trois examens du sang, le malade n'a bénéficié d'aucun traitement. En octobre on institue un traitement radiothérapique.

Le malade se présente en consultation trois fois encore.

Les examens du sang ont montré :

Le 12 février 1934 : glob. rouges, 5.130.000; kb., 90 %; V. G., 0,87; glob. blancs, 34.350.

Le 11 décembre 1934 : glob. rouges, 4.770.000; kb., 85 %; V. G., 0,89; glob. blancs, 23.700.

Le 7 janvier 1935 : glob. rouges, 4.610.000; hb., 85 %; V. G., 0,92; glob blancs, 18.360.

Le leucogramme reste sans changement.

Dans l'observation ci-dessus on remarque déjà des oscillations relativement étendues dans le nombre des leu-

cocytes. Si le chiffre de 15.150 globules blancs révélé lors du premier examen, n'était pas assez élevé pour qu'on pût parler de leucémie, au sens éthymologique, il n'en était plus de même du nombre de 35.100 leucocytes, trouvé lors du deuxième examen. Une quantité aussi élevée de globules blancs efface déjà toute frontière entre les états subleucémiques et les états leucémiques. En réalité, ce n'est pas encore le chiffre qu'on rencontre habituellement au cours de la leucémie lymphoïde, mais il est déjà caractéristique de cette dernière, d'autant plus qu'il est peu d'états morbides qui s'accompagnent d'une leucocytose aussi accentuée.

Mais on remarque que cette « ébauche » de transformation en leucémie typique est suivie d'une chute du nombre des globules blancs qui tombent à 22.050. Les ondulations de la leucocytose totale se font ici dans les deux sens, et il n'y a pas de stabilité dans le chiffre leucocytaire.

L'observation suivante est déjà plus démonstrative.

Observation XI (Klein : Lymphozythaemie und Lymphomatose. Zentralblatt f. inn. Medizin, n° 35, 1903).

Homme âgé de 40 ans, consulte pour la première fois le 12 avril 1896, pour adénopathies multiples.

La maladie remonte à 1892, époque vers laquelle le patient s'est aperçu de l'existence de volumineuses tumeurs dans les aines. En l'espace de quatre ans, les

hypertrophies ganglionnaires se sont montrées successivement aux aisselles, au cou et finalement dans les régions sous-maxillaires.

Un examen du sang pratiqué le jour de la consultation montre :

Glob. rouges, 6.340.000c hb., 1,1; glob. blancs, 19.000; neutros., 45,6 %; éosinos, 1,2 %; lymphocytes, 53,2 %.

On prescrit une série d'injections d'arsenic et ce traitement est poursuivi jusqu'au mois d'août 1900, les séries successives étant séparées l'une de l'autre par un intervalle de 3 mois.

Durant la période du traitement, les examens répétés du sang montraient un nombre de leucocytes oscillant entre 15.200 et 12.760, avec une légère prédominance des lymphocytes.

Une nouvelle série d'injections n'est reprise qu'après une pause d'un an, c'est-à-dire au moins d'août 1901, et le traitement est poursuivi jusqu'au 12 mai 1902.

Un examen du sang pratiqué ce jour montre :

Glob. blancs, 31.200; neutros., 30,4 %; éosinos., 3,4 %; lymphocytes, 65,4 %.

Effrayé par ce résultat de l'examen hématologique, on reprend le lendemain les injections d'arsenic à forte dose. Après 10 injections d'arsenic, un examen du sang, pratiqué le 22 mai 1902, amène une consternation. En effet, on trouve :

Glob. blancs, 75.600; neutros., 10,4 %; éosinos, 2 %; lymphocytes, 87,2 %.

On poursuit le traitement malgré tout.

Le 1^{er} juin, on pratique un nouvel examen du sang, qui montre : glob. blancs, 38.800; lymphocytes, 77,7 %.

Le 12 juin : glob. blancs, 11.960; lymphocytes, 62,4 %.

Le 26 juin : glob. blancs, 7.400; lymphocytes, 54,8 %.

Mais il n'y a aucune modification de volume des ganglions hypertrophiés.

A la suite de ce traitement, un peu trop intensif, apparaissent des phénomènes d'intoxication arsénicale avec ictère, érythèmes étendus et conjonctivite.

Au mois d'août apparaissent des lésions cutanées prurigineuses, avec une poussée de furonculose, celle-ci se compliquant de suppuration ganglionnaire dans les aines et les aisselles.

Il s'ensuit un état febrile avec température en clocher; le taux des leucocytes monte à 26.960 et la différenciation montre : lymphocytes, 34,6 %; neutros., 59,2 %; éosinos, 5,8 %.

L'extirpation chirurgicale des foyers d'adénite suppurée amène un rétablissement prompt du malade.

Il consulte encore en juin 1903. Plusieurs examens du sang pratiqués à cette époque, avaient montré un nombre de leucocytes oscillant entre 13.600 et 15.160, avec un pourcentage des lymphocytes variant de 40,2 % à 45,8 %.

Cette observation est par dessus tout démonstrative des variations de chiffres leucocytaires au cours de la lymphomatose.

L'affection, après avoir évolué durant 6 ans avec un tableau hématologique de subleucémie, parvient au bout de ce temps à se transformer en leucémie. Le taux leucocytaire de 19.000 avec 53,2 % de lymphocytes au début, monte à 75.600 avec 87,2 % de lymphocytes, pour redescendre à la suite du traitement à 7.400 avec 54,8 % de lymphocytes.

Dans le cours même d'une subleucémie, on peut donc observer des écarts plus ou moins considérables dans le nombre et chiffre leucocytaire; la réaction sanguine quantitative ne garde pas la même tendance durant toute l'évolution de la maladie, et du point de vue hématologique, les barrières entre la subleucémie et la leucémie vraie sont fictives et conventionnelles, puisque le même processus peut, suivant les périodes, s'accompagner de modifications quantitatives plus complètes, qui effacent toute frontière entre les états subleucémiques et leucémiques vrais.

Il n'y a qu'une maladie, une maladie générale, qui, suivant les phases de l'évolution, est tantôt subleucémique, tantôt leucémique.

Ici l'unicité du syndrome s'affirme déjà par cette transition, bien que temporaire, de « pseudo-leucémie » en leucémie.

FORMES ALEUCEMIQUES ET SUBLEUCEMIQUES TRANSFORMEES EN LEUCEMIES. — Toute subleucémie, de même que toute aleucémie, peut évoluer en leucémie. Cependant cette progression n'est pas constante, ni même obligée.

Souvent la transformation de ces formes dégradées en forme typique ne survient qu'à la phase ultime de la maladie, voire même à une période préagonique.

La maladie qui gardait, durant une phase plus au moins longue, se chiffrant quelquefois par des années, une marche relativement bénigne, et ne présentait que des écarts peu sensibles dans le chiffre et la formule leucocytaire, subit une recrudescence brusque à la phase

terminale, avec fièvre, purpura, tendance aux hémorragies; son évolution se précipite et l'allure, de chronique, devient aiguë en même temps qu'on peut observer une submersion brusque du sang par les leucocytes.

Ce mode évolutif terminal a fait longtemps croire que la transformation de subleucémie en leucémie ne s'observerait qu'à l'occasion d'une poussée aiguë qui déclancherait une prolifération excessive et, par ce fait, réaliserait le passage de forme dégradée en forme typique. Cette opinion est toutefois erronée. D'abord, il est difficile de décider s'il s'agit en ces circonstances, d'un véritable syndrome leucémique aigu, ou d'une simple exacerbation terminale du processus. Ce qui est certain, c'est qu'il y a déversement brusque des leucocytes, accumulés dans les tissus hyperplasiés, dans le torrent circulatoire, car, malgré la transformation leucémique du sang on a pu voir la maladie suivre sa marche habituelle pendant de longs mois et même des années. (Naunyn, Askanazy).

D'un autre côté, la transformation de subleucémie en leucémie, au lieu de s'opérer brusquement, ou du moins, d'une manière précipitée, peut se faire aussi progressivement et insensiblement et, dans ces cas, on peut assister à l'ascension graduelle du taux de la leucocytose, la subleucémie mettant des mois et des années pour parvenir au degré de leucémie complète, comme dans les observations de Türk, de Preti, de Rowlands et Sipmson, etc...

Il n'est point rare qu'une leucémie vienne compliquer une forme depuis longtemps aleucémique ou sub-

leucémique ; de sorte qu'en présence d'un de ces malades il est impossible de prévoir s'il succombera comme « pseudo-leucémique » ou comme leucémique.

La transformation peut s'effectuer au bout d'un temps plus ou moins long de l'évolution clinique, quelquefois au bout des années et même des dizaines d'années, comme dans les cas de Klein (6 ans), de Pollag (6 ans), de Barboneix et Tixier (10 ans), de Rössle (25 ans). Elle peut être aussi plus rapide, et en l'espace de quelques mois, dès le début apparent de la maladie, la subleucémie peut se transformer en leucémie.

On peut établir comme certain que toute leucémie passe, à l'origine, par une phase où seules se constituent les réactions qualitatives, phase qui tôt ou tard pourra aboutir à la leucémie vraie.

Il est, en effet, facile à comprendre que l'hyperplasie lymphoïde avant d'intéresser à la fois le sang et les organes hématopoïétiques se soit d'abord localisée à ces dernières et que la leucémie sanguine ne « soit que l'expression du trop plein, en quelque sorte, des tissus sanguiformateurs » (Rieux).

S'il est difficile de saisir le fait d'une manière précoce, cela tient à l'obscurité sémiologique qui caractérise le début des leucémies, ces dernières n'étant diagnostiquées cliniquement qu'à l'apparition des premiers symptômes physiques. Or, la maladie peut avoir évolué depuis longtemps avant de s'extérioriser par une adénopathie, une splénomégalie ou autre signe clinique décisif.

C'est ainsi que nous rapportons ci-dessous une

observation de M. Aubertin, concernant une malade dont le sang trahissait une tendance lympho-leucémique deux ans avant l'apparition de la splénomégalie, les seuls troubles accusés par la malade consistant en crises douloureuses épigastriques avec diarrhée presque continue.

De même Steinbrink a pu suivre l'évolution d'une lymphomatose à partir de la phase aleucémique chez un malade qui n'accusait d'autre trouble que des poussées de purpura.

Hirschfeld, de son côté, rapporte plusieurs observations de ce genre où la maladie a été diagnostiquée avant la phase leucémique, en l'absence de toute adénopathie, de toute splénomégalie, les troubles présentés par les malades consistant, tantôt en affaiblissement de l'état général, tantôt en prurit solitaire. Deux fois, le même auteur a découvert une lymphomatose débutante à l'occasion des examens du sang pratiqués chez deux sujets atteints d'érysipèle récidivant.

Mais si les altérations sanguines peuvent précéder l'apparition des premiers signes cliniques d'évidence, il n'est point rare de constater ceux-ci, alors que le sang reste encore normal. C'est ainsi que plusieurs manifestations de leucémie ont été signalées à titre de symptôme initial et isolé, alors que la formule leucocytaire demeurerait encore normale ou subnormale.

C'est par des examens successifs du sang que l'on a pu suivre la transformation de ces stades initiaux en leucémie lymphoïde typique.

On conçoit que tout dépend de la localisation primi-

tive du processus d'hyperplasie. Celui-ci, lorsqu'il atteint les formations lymphoïdes profondes, peut passer longtemps inaperçu, alors qu'il peut y avoir déjà retentissement sanguin, et quand le malade consulte pour la première fois pour des lésions perceptibles, telles les adénopathies superficielles, ou la tumeur splénique, la leucémie sanguine peut être déjà constituée depuis longtemps.

L'existence des cas de transition constituent le trait d'union entre des formes en apparence très éloignées de l'hyperplasie lymphomateuse des organes sanguiformateurs.

Entre les formes extrêmes, la leucémie typique et la lymphomatose aleucémique avec leucogramme normal, viennent s'intercaler une série de formes de moins en moins leucémique, puis de plus en plus aleucémique; toutes, d'une extrémité à l'autre de la chaîne, relèvent d'une même réaction anatomique et ne constituent que des variétés hématologiques d'une même maladie, la lymphomatose. Si la compréhension anatomique et clinique de ces cas est aujourd'hui satisfaisante, il n'en va pas de même de leur interprétation au point de vue de leur détermination physio-pathologique.

Quel est le facteur qui règle l'envahissement du sang par les cellules proliférées en excès ? Tel est le point toujours mystérieux de l'étude de ce groupe de maladies.

Cependant, il semble que la submersion du sang par les leucocytes néoformés soit d'une façon générale un facteur de gravité et que la suite des états leucémiques,

subleucémiques, aleucémiques, suivent un ordre de rapidité d'évolution décroissante.

En effet, lorsqu'une subleucémie ou aleucémie est parvenue au degré de leucémie complète, la durée de la survie n'est qu'une question de semaines ou de mois au maximum.

Réciproquement ces longues survies de 13 ans (Klein), de 18 ans (Aubertin), de 27 ans (Rössle), ne se voient qu'au cours des états a — et subleucémiques.

Observation XII (inédite et due à l'obligeance de M. le Docteur Aubertin).

Madame D..., âgée de 56 ans, consulte en novembre 1928 pour adénopathies multiples et anémie.

Antécéd. héréd. — Père mort à 87 ans d'une hémorragie cérébrale probable.

Mère morte à 75 ans d'une affection cardiaque. Une sœur morte à 48 ans d'une affection mal déterminée. Une autre sœur et frère bien portants.

Antécéd. person. — Paludisme à 15 ans. Broncho-pneumonie à 16 ans. Règlée à 16 ans, et à 36 ans, opérée d'une fistule anale, consécutive à un abcès de la marge de l'anus. Mariée. Une fille bien portante. R.B.W. négative.

Histoire de la maladie. — L'affection remonte à 1926. A cette époque, en face de symptômes obscurs, on

pratiqua l'examen du sang qui donna les résultats suivants :

Glob. rouges, 5.100.000 ; glob. blancs, 8.720 ; neutros, 39,5 % ; lymphos., 7,5 % ; moy, monos., 52 % ; gros monos., 1 %. (Parmi les mononucléaires, nombreuses formes en histolyse).

Depuis la malade a eu des périodes de malaises, caractérisées par des crises douloureuses abdominales siégeant à l'épigastre avec diarrhée et vomissement. Chaque crise durait quelques heures, puis disparaissait laissant la malade dans un état de profonde lassitude.

Ces crises, d'abord espacées, tendaient dans la suite à se reproduire plus fréquemment. Examinée à plusieurs reprises à l'occasion de ces crises, on n'a jamais constaté une augmentation du volume du foie, ni de la rate. Depuis juillet 1928, la malade se sent plus fatiguée. Les crises persistent et se sont plus rapprochées. L'asthénie est très marquée.

On dénote un amaigrissement considérable.

En août et septembre de cette même année, voyage en Tunisie, très fatigant, avec douleurs épigastriques, poussées thermiques à 39°5 à l'occasion d'un coryza aigu. Le médecin consultant de Tunisie constate alors une splénomégalie. Croyant à un accès palustre, il demande un examen en vue des recherches des hématozoaires. Or, la réponse du laboratoire fut : *sang leucémique*.

En novembre 1928, l'examen montre une malade pâle, très amaigrie, en proie à une asthénie indescriptible. Il existe des ganglions cervicaux très petits, des ganglions axillaires gros comme une noisette à gauche, de volume d'un haricot à droite. On constate de même des ganglions inguinaux de volume de petit pois, allongés, très durs, peut-être anciens.

La rate est distinctement palpable au-dessous de la douzième côte. La matité atteint dans le sens vertical 9 cm. Foie peu hypertrophié, Légère fébricule.

Un examen du sang pratiqué le 5 novembre 1928 montre :

Glob. rouges, 3.760.000 ; glob. blancs, 183.000 ; neutros, 2 % ; basophiles, 0,2 % ; éosinos, 0,8 % ; lymphos., 71,8 % ; moy. monos., 23,2 % ; gros monos., 0,8 %.

Un second examen fait le 17 novembre 1928, donne les résultats suivants :

Glob. rouges, 3.900.000 ; glob. blancs, 110.000 ; neutros, 3,25 % ; éosinos, 0,25 % ; lymphos, 73,5 % ; moy. monos. 22,25 % ; gros monos., 0,75 %.

La malade soumise à un traitement radiothérapique, en avait grandement profité. Mais après une courte période de rémission, l'évolution fâcheuse a repris et la malade succombe au progrès de l'anémie compliquant la leucémie.

Cette observation que nous devons à l'obligeance de M. Aubertin est considérée par lui d'un haut intérêt. En effet, la littérature reste muette sur les stades de la maladie qui précèdent les modifications leucémiques proprement dites du sang.

Toutes les fois que le malade se présente avec des signes cliniques de leucémie, on trouve, en général, des signes hématologiques, mettant hors de doute la véritable nature de l'affection.

Or, à plusieurs reprises on a signalé certains états rappelant cliniquement la leucémie lymphoïde, mais ne

s'accompagnant pas de modifications leucémiques du sang. Faute de ces modifications caractéristiques le diagnostic restait en suspens, ou bien on s'efforçait à classer ces états sous d'autres rubriques d'hématologie.

Or, nous savons déjà que la nature leucémique d'une affection sanguine ne se juge pas par des modifications quantitatives du sang, qu'il peut y avoir leucémie sans augmentation numérique des globules blancs et que le diagnostic se base, dans ces circonstances, sur des altérations qualitatives du sang, c'est-à-dire sur l'inversion des rapports leucocytaires en faveur des lymphocytes.

L'observation ci-dessus est intéressante à plus d'un point de vue. Ici, le diagnostic aurait pu être suspecté deux ans avant la transformation leucémique du sang. En effet, bien qu'étant quantitativement normale, la formule leucocytaire trahissait sa tendance lympholeucémique par une mononucléose dépassant 60 % du nombre des globules blancs avec présence de nombreuses formes en histolyse. Mais à cette époque le diagnostic n'a pas été porté, probablement faute de signes cliniques, susceptibles de faire interpréter correctement les signes hématologiques, tirés du premier examen du sang, immédiatement décisif.

Peut-être s'il y avait eu quelque signe physique coexistant avec la formule leucocytaire déjà subnormale le diagnostic aurait été posé bien avant qu'il ne le fût.

Quoi qu'il en soit, cette observation prouve la difficulté qu'on a à reconnaître précocement une lymphomatose débutante.

La maladie peut évoluer durant une phase plus ou moins longue avant de se démasquer par l'apparition d'un symptôme véritablement significatif.

Observation XIII (Rowlands et Simpson : Chronic lymphatic leukaemia with aleukaemic phase. Proc. Roy. Soc. Med., vol. 23, 1929).

Femme âgée de 59 ans, consulte le 10 janvier 1928 pour hypertrophie ganglionnaire, dyspnée d'effort et asthénie.

Antécéd. — Rhumatisme à 17 ans et parésie du membre supérieur droit. En 1927, au cours d'une légère angine, survient une hypertrophie des ganglions cervicaux et quelques mois après une dyspnée d'effort jointe à une fatigabilité extrême.

Examen de la malade. — Au cou, volumineuses tumeurs ganglionnaires, bosselées, mobiles, d'une consistance ferme. On retrouve des petits ganglions aux aisselles et aux aines. Pas d'hypertrophie du foie ni de la rate. Dilatation veineuse du réseau thoracique.

L'examen du sang montre :

Glob. rouges, 4.700.000 ; Hb, 70 % ; V.G., 0,74 ; glob. bl., 8.200 ; neutros., 46 % ; éosinos, 4 % ; petits lymphos., 46 % ; gros lymphos., 2 % ; formes indif., 2 %.

Une biopsie faite à la même époque est en faveur de la leucémie lymphoïde.

La malade est laissée sans traitement. Des examens répétés du sang faits durant l'année 1928 montrent :

Le 21 novembre 1928 : 6.200 leucocytes avec 37 % de lymphoc. ;

Le 24 juin 1928 : 8.240 leucocytes avec 60 % de lymphoc. ;

Le 16 octobre 1928 : 10.680 leucocytes avec 52 % de lymphoc.

Le 11 mai 1929, le chiffre des leucocytes s'élève à 34.000 avec 51 % de lymphoc., en même temps que l'état général commence à périlcliter. L'hypertrophie ganglionnaire s'accuse davantage, surtout aux aisselles et aux aines.

Le 27 août 1929, le taux des leucocytes atteint 65.280 avec 86 % de lymphoc.

Le 11 septembre 1929, l'analyse du sang montre :

Glob rouges, 3.500.000 ; Hb., 55 % ; V.G., 0,72 ; glob. blancs, 70.680 ; neutros., 6,4 % ; petits lymphoc., 87 % ; gros lymphoc., 6 % ; formes ind., 0,6 %.

Le 20 septembre on institue le traitement aux rayons X, à la suite duquel le nombre des leucocytes tombe à 18.000 avec 76 % de lymphoc. Suites inconnues.

Cette observation permet de suivre l'évolution d'une lymphomatose qui, ayant débuté par une phase aleucémique, arrive à se transformer en leucémie au bout de 20 mois. On remarque ici la progression lente du chiffre leucocytaire qui, après s'être maintenu plus d'un an à un taux presque physiologique, ne se met à monter graduellement qu'au bout de ce délai. Plus expressives sont les variations du pourcentage leucocytaire. La nature de la maladie, facilement reconnaissable lors du

premier examen du sang grâce à un taux sensiblement égal des polynucléaires et des mononucléaires, ne l'aurait plus été à l'examen suivant où le pourcentage des lymphocytes était tombé à 37 % du nombre total des leucocytes. On voit donc que, suivant les phases de l'évolution, le diagnostic peut être rendu plus ou moins difficile. Les examens du sang ne fournissent pas de certitude. Ils demandent la confirmation anatomique, c'est-à-dire une biopsie, seule méthode d'investigation presque infallible.

Observation XIV (Haenisch et Querner : Ueber Tumorbildungen beil leukämischen Erkrankungen; Zeitschrift f. Klin. Med., 1919, vol. 8).

Femme, 59 ans, admise à l'hôpital le 16 mars 1916. Pas d'antécédents héréditaires ou personnel intéressants à noter.

En décembre 1915 apparaît l'hypertrophie des ganglions cervicaux. Bientôt d'autres territoires lymphatiques se prennent à leur tour. Depuis huit jours la malade accuse une asthénie, une fatigabilité extrême. Elle a notablement maigri.

Examen de la malade. — Femme de taille moyenne, en état de forte hyponutrition, pesant 53 kg. Pâleur très marquée des téguments et des muqueuses.

Au cou, des deux côtés, un volumineux paquet ganglionnaire bosselé, difficilement mobilisable, de consistance ferme, indolore à la palpation. Ganglions axillaires bilatéraux de volume d'une cerise. On palpe égale-

ment des ganglions inguinaux de la grosseur d'une noisette. La rate descend à trois travers de doigt au-dessous du gril costal. Sa surface est lisse, sa consistance dure, elle est légèrement sensible à la pression. Le foie est palpable au-dessous du bord inférieur de l'hémithorax droit. A la radio, légère condensation des hiles pulmonaires.

L'examen du sang :

Glob. rouges, 4.480.000 ; Hb., 90 ; glob blancs, 7.400 ; neutros., 21 % ; éosinos., 2 % ; basoph., 1 % ; pet. lymphoc., 59 % ; gr. lymph., 13 % ; mononucléaires, 2 % ; formes de transitions, 2 %.

On fait le diagnostic de leucémie lymphoïde. La malade est soumise au traitement par les rayons X, auxquels on associe des injections d'arsénite de soude.

A la suite de ce traitement, on observe une régression complète de toutes les tumeurs ganglionnaires. Une analyse du sang faite le 18 mai 1916, donne les résultats suivants :

Glob. blancs, 6.800 ; neutros, 16 % ; éosinos, 1 % ; petits lymphoc., 65 % ; gros lymphoc., 9 % ; mononucléaires, 4 % ; cellules de Riéder, 1 % ; formes de transition, 4 %.

Mais aussitôt après cessation du traitement, les ganglions réapparaissent. Le 27 mai 1916 surviennent de violentes douleurs dans la région de l'articulation coxo-fémorale droite. Elles sont continues, enlèvent tout repos à la malade qui ne peut rester couchée sur le flanc droit. Ces douleurs gagnent bientôt la cuisse puis le membre entier. L'état s'aggrave d'une manière évidente.

Pensant à une participation du squelette au processus leucémique on procède à l'exploration radiologique. Celle-ci montre : absence de la plus grande partie de l'aile iliaque à droite, effacement des contours de l'acétabulum, tête fémorale réduite à une sorte de moignon, pas de structure osseuse nette dans le tiers supérieur du fémur, sacrum invisible. Du côté gauche, la radiographie décèle sur l'os iliaque des zones de destruction parcellaires. L'os est usé, rompu. Pas d'envahissement des parties molles. la recherche de l'albumine de Bence-Jones est négative. Le 10 juin 1916, on commence à irradier le squelette. La malade est, à la suite de ce traitement, notablement soulagée dans ses souffrances. Par contre, les adénopathies s'exagèrent et arrivent bientôt à récupérer leur volume primitif d'avant tout traitement.

Le 13 juin 1916, l'examen du sang montre : Hb., 60 % ; gl. rouges, 3.490.000 ; gl. blancs, 12.600. La déchéance fait des progrès rapides, l'asthénie est considérable.

Le 6 juillet 1916, un nouvel examen du sang montre : glob. blancs, 74.000 ; neutros, 10 % ; éosinos, 2 % ; petits lymphoc., 80 % ; gros lymphoc., 6 % ; mononucléaires, 1 % ; formes de transitions, 1 %.

Le 7 juillet 1916 : Exitus.

Il s'agit encore dans cette observation de leucémie lymphoïde banale, si nous faisons abstraction de l'atteinte du squelette, phénomène rare sinon exceptionnel au cours de ces états. Là encore la maladie est prise sur le fait à sa phase subleucémique, phase à laquelle il ne pouvait y avoir de doute quant à sa véritable

nature. Le taux de globules blancs bien qu'étant non augmenté, le leucogramme n'en présente pas moins une inversion des rapports leucocytaires. Il est évident dans l'observation ci-dessus que le traitement intense s'opposait à la hausse leucocytaire. Mais celle-ci n'a pas tardé à se produire bien qu'elle n'eut été surprise qu'à la phase ultime.

Observation XV (Dikinson et Lwow : A case of malignant leukaemia; Lancet, vol. 2, 1927).

A. B... 40 ans, entre à l'hôpital pour adénopathies multiples et douleurs dans l'hypocondre gauche.

Les adénopathies datent de plusieurs années, (le début ne peut être précisé par le malade).

C'est l'apparition récente d'une pesanteur douloureuse dans l'hypocondre gauche qui décida l'hospitalisation actuelle.

Examen du malade. — A son entrée, ce malade est pâle et amaigri. Ce qui frappe c'est l'énorme hypertrophie des ganglions cervicaux, formant deux masses tumorales, symétriques et bosselées. On palpe des ganglions aux creux susclaviculaires, aux aisselles et aux aines. L'abdomen est très proéminent, surtout dans sa partie supérieure qui dépasse le niveau du thorax. La rate descend à trois travers de doigt au-dessous de la douzième côte. Foie notablement hypertrophié ; R.B-W négative. Pas de B.K. dans les crachats.

L'examen du sang fait le 18 mars 1927 n'est pas décisif. On note 8.200 leucocytes ; qualitativement la formule

est normale. Une biopsie faite le même jour ne laisse pourtant pas de doute sur la nature de la maladie. L'anatomo-pathologiste conclut à la leucémie.

Le 25 mars le malade est pris d'une grave épistaxis, nécessitant un tamponnement. Un examen du sang pratiqué peu après est plus décisif. il montre :

Glob. blancs, 6.500 ; neutros., 45 % ; éosinos., 1 % ; basophil., 3 % ; lymphos., 45 % ; myélocytes, 6 %.

Mais l'état va en s'aggravant. Le malade est terrassé par une fièvre élevée, atteignant 100°F ; vers la fin du mois apparaît une ascite considérable ; le foie est hypertrophié au point que son bord inférieur touche la crête iliaque.

Le 2 avril, l'énumération différentielle des globules blancs donne les résultats suivants :

Neutros., 25 % ; éosinos, 1 % ; pet. lymphos., 35 % ; gros lymphos., 20 % ; lymphoblastes, 5 % ; indif. 4 % ; myélocytes, 5,5 %.

Le 7 avril : glob. rouges, 4.600.000 ; Hb., 90 ; glob. blancs, 60.000 ; neutros., 7 % ; petit lymphos., 70,5 % ; gros lymphos., 15,5 % ; lymphoblastes, 1,5 % ; myélocytes, 5,5 %.

Le 16 avril : le malade fait une grave hémorragie rectale. Un examen du sang pratiqué immédiatement après, montre :

Glob. rouges, 4.120.000 ; Hb., 75 % ; glob. blancs, 68.400 ; neutros., 1 % ; petit. lymphos., 89,5 % ; gros lymphos. 7 % ; myélocytes, 2,5 %.

Le 17 avril : nouvelle hémorragie rectale à laquelle le malade succombe. L'autopsie confirme le diagnostic de leucémie lymphoïde.

C'est encore le tableau clinique d'une lymphomatose banale, transformée en leucémie vraie à la phase ultime de son évolution. Mais on remarque aussi qu'il y a transformation en leucémie aiguë, éventualité relativement fréquente à la période terminale de toute lymphomatose.

Observation XVI (Gouget et Thibaut : Infiltration massive des reins dans un cas de leucémie lymphatique; Bul. mem. Soc. Hôp. Paris, 18 mai 1911).

N... Georges, garçon boucher, âgé de 16 ans, entre dans le service hospitalier le 4 février 1911 pour de volumineuses adénopathies qui ont débuté il y a deux mois et demi environ. Depuis la même époque, la voix est nasonnée, le malade ne peut respirer que par la bouche et son ouïe s'est considérablement affaiblie de deux côtés. C'est un garçon robuste dont l'état général paraît satisfaisant. Le cou est déformé et bosselé de chaque côté par de volumineuses masses ganglionnaires, qui s'étendent du lobule de l'oreille jusque vers la partie moyenne du cou...

...Dans les creux sus-claviculaires, les aisselles, tout le long de la face interne des bras et dans les aines, on sent une série de ganglions arrondis ou allongés, du volume d'une olive ou d'une noisette au plus. Les amygdales très augmentées de volume, repoussent les piliers du voile et se rejoignent presque sur la ligne médiane.

Ni le foie, ni la rate ne sont palpables.

Sang : glob. rouges, 5.104.000 ; glob blancs, 4.000 ; neutros, 78 % ; éosinos, 2 % ; lymphos et mononucléaires, 20 %.

Pendant un mois et demi l'état reste stationnaire. Le malade s'alimente convenablement et ne se plaint de rien. Pourtant il pâlit, la teinte de ses téguments devient blafarde et mate. Un nouvel examen du sang montre : glob. rouges, 4.560.000 ; glob. blancs, 114.000 ; neutros., 10 % ; mononucléaires, 6 % ; lymphos., 84 %.

Au commencement du mois d'avril, on note une légère bouffissure du visage, un début d'œdème malléolaire qui, peu à peu, remonte le long des membres inférieurs. Bientôt le malade tombe dans un état de somnolence croissante, en même temps l'œdème fait des progrès rapides et tend à se généraliser. La torpeur s'accroît de jour en jour et finalement le malade succombe au milieu des symptômes d'insuffisance rénale. Le dernier examen du sang avait montré : glob. blancs, 75.000 ; neutros., 8 % ; éosinos., 1 % ; grands et moyens monos., 5 % ; lymphos., 86 %.

Dans cette observation, un jeune homme meurt d'insuffisance rénale compliquant la leucémie. Ici encore la maladie a été observée à un stade aleucémique « sensu stricto », avec hypertrophie ganglionnaire généralisée, leucopénie discrète, formule leucocytaire absolument normale, sans même la légère tendance à l'égalisation des mononucléaires et des polynucléaires. Ce n'est que plusieurs semaines après que les altérations sanguines parviennent au degré de leucémie complète.

Observation XVII (Bucco : Contributo clinico al passaggio della pseudo-leucemia in leucemia; Gior. int. di Scienz; Med., n° 19, 1909).

Jeune homme, 22 ans, consulte pour adénopathies multiples et douleurs osseuses. Rien d'intéressant dans les antécédents. La maladie actuelle débuta il y a un an environ par des accès de toux quinteuse, sans expectorations, avec fièvre et sueurs nocturnes. Deux mois après, le malade avait remarqué que son cou avait commencé à grossir, puis des ganglions étaient apparus aux aisselles et aux aines. Depuis quelque temps, le malade souffre de douleurs osseuses pénibles et d'une tension douloureuse à l'hypocondre gauche.

Examen du malade. — Homme amaigri, d'une pâleur blafarde, très asthénisé ; au cou, de chaque côté, on remarque une masse ganglionnaire qui, à la palpation, se montre d'une consistance plutôt ferme que molle, composée elle-même de masses plus petites. On palpe des ganglions aux aisselles et aux aines, où ils forment des tumeurs de volume assez important. La rate descend à deux travers de doigt au-dessous du gril costal. A la radio, dans la plage pulmonaire droite, un énorme paquet ganglionnaire du hile, ganglions nets à gauche et dans le médiastin.

Examen du sang : glob. rouges, 2.620.000 ; glob. blancs, 13.126 ; Hb., 0,60 % ; neutros., 60 % ; lymphos., 35 % ; gros mononucléaires, 2 % ; formes de passage, 3 %.

Dans la série rouge, ni anisocytose, ni poïkilocytose, ni polychromasie, pas d'hématies nucléées.

...Le malade consulte six mois après. Son état a gravement empiré. On note un œdème généralisé avec un épanchement du péritoine.

Examen du sang : glob. rouges, 2.200.000 ; Hb., 50 % ; glob. blancs, 76.000 ; neutros., 52 % ; lymphos., 45 % ; gros mononucléaires, 1 % ; formes de passage, 2 %.

Quelques semaines après, le dernier examen du sang fait in-extremis, donne le résultat suivant :

Glob. rouges, 1.560.000 ; Hb., 45 % ; glob. blancs, 132.000 ; neutros., 40 % ; lymphos., 55 % ; gros mononucléaires, 2 % ; formes de passage, 3 %. La maladie évoluait 19 mois.

Il s'agit là encore, d'une leucémie lymphoïde observée d'abord à un stade aleucémique, car, malgré une légère hyper-leucocytose, la formule leucocytaire était normale. Ce n'est qu'au bout de six mois que le nombre de leucocytes s'élève à 76.000 ; toutefois, le leucogramme n'est pas encore leucémique, car le taux des mononucléaires égale à peine celui des polynucléaires et ne le dépassera qu'*ante mortem*. Cette observation est encore remarquable par l'anémie précoce qui accompagnait la leucémie. D'habitude l'hypoglobulie, dans la lymphomatose, ne s'observe que tardivement au fur et à mesure de la diffusion de l'hyperplasie à la moelle osseuse. Ici, par contre, lors déjà du premier examen du sang, on note une anémie accentuée sans signe de régénération.

Observation XVIII (Pollag : Zur Pathologie der lymphatischen Leukämie; Deutsche med. Wochenschr., n° 43, 1918).

Ouvrier, 46 ans, consulte le 2 avril 1912 pour douleurs gastriques et crises de diarrhée. La maladie remonte à six mois environ. Il est en plus gêné par une dyspnée d'effort avec tachycardie.

L'examen de ce malade fait découvrir un foie légèrement hypertrophié dépassant de deux travers de doigt la douzième côte. Il n'y a pas d'ascite. Pas de splénomégalie. A l'inspection de la cavité bucale, on note des amygdales hypertrophiées avec l'infiltration de tout l'anneau de Waldeyer. On palpe de petits ganglions dans tous les territoires lymphatiques externes. L'examen du sang ne donne aucun renseignement.

Glob. rouges, 4,290.000 ; V.G., 0,75 % ; glob. blancs, 14.600 ; neutros., 68 % ; éosinos., 2 % ; lymphos., 30 %.

On institue, malgré les résultats négatifs de l'examen hématologique, un traitement aux rayons X. Le malade, amélioré, quitte l'hôpital pour n'y revenir que le 12 mars 1914, donc deux ans après. Physiquement, il n'a rien de changé. L'hypertrophie ganglionnaire a récidivé, les amygdales ont augmenté de volume et le malade se plaint d'une gêne notable à la déglutition. Mais ce dont on est frappé, c'est de l'existence d'une volumineuse splénomégalie, remplissant tout le flanc gauche et dont le bord inférieur dépasse la ligne ombilicale horizontale (il n'y avait pas de splénomégalie lors du premier séjour du malade à l'hôpital).

L'examen du sang : glob. rouges, 4.500.000 ; Hb., 69 % ; V.G., 0,8 ; glob. blancs, 13.000 ; neutros., 79 % ; éosinos., 1 % ; basoph., 1 % ; lymphos., 13 % ; gros mononucléaires et formes de passage, 6 %.

Nouveau traitement aux rayons X et à l'arsenic dont le malade tire de grands profits.

Quatre ans après, en janvier 1918, le malade se fait hospitaliser de nouveau. Les plaintes sont les mêmes, mais on remarque une exagération considérable des adénopathies par rapport aux deux constatations faites en 1912 et 1914.

L'examen du sang est cette fois décisif :

Glob. rouges, 4.790.000 ; glob. blancs, 63.200 ; neutros., 23 % ; éosinos., 1 % ; basoph., 1 % ; lymphos., 72,5 %. Parmi les lymphocytes, nombreux lymphoblastes.

Traitement radiothérapique à la suite duquel le nombre des leucocytes tombe à 13.400.

Le 5 février 1918, le malade fait une crise abdominale aiguë avec contracture du paroi, hypothermie, pouls filant à 120. On pense à une péritonite par perforation. Mais les symptômes graves s'apaisent et les jours suivants apparaît un épanchement péritonéal qui, ponctionné, se montre constitué par un liquide hémorragique, contenant de nombreux lymphoblastes.

Le 10 mars survient une hémorragie rectale formidable qui emporte le malade.

Ainsi donc, dans cette observation, une lymphomatose aleucémique est parvenue à se transformer en leucémie typique 6 ans après son début apparent. D'ailleurs

à partir de ce moment l'évolution était rapidement fatale sans qu'on puisse l'attribuer à une poussée aiguë.

Observation XIX (Aubertin : Lymphocythémie aleucémique transformée en leucémie lymphoïde; Bull. mém. de la Soc. Hôp. Paris, 29 novembre 1928).

Malade, âgée de 58 ans, consultée la première fois le 10 novembre 1921 pour une splénomégalie et état anémique sévère. Alitée depuis quelques jours seulement à la suite d'un vague état grippal à peine fébrile, elle était malade depuis six à huit mois environ, mais s'était à peine soignée parce qu'elle ne ressentait que de la faiblesse.

La malade a été confinée au lit avec une forte dyspnée sans signe notable de bronchite, de congestion, ni d'adénopathie trachéo-bronchique. Une pâleur considérable de la peau et des muqueuses, sans amaigrissement, sans œdème, sans signes cardiaques ni albuminurie, frappait tout d'abord.

La malade elle-même attirait l'attention sur sa rate qui était volumineuse, dépassant de 10 cm. le gril costal dans le sens vertical et s'étendant dans le sens horizontal jusqu'à 10 cm. de la ligne médiane.

Il existait de plus des ganglions multiples, dont le plus volumineux atteignait la grosseur d'une noisette.

Le tableau clinique était en somme celui d'une leucémie lymphoïde chronique : en effet, les ganglions cervicaux existaient en réalité depuis plusieurs mois ; d'autre part, il n'y avait pas de phénomène hémorragi-

que, pas d'angine et la température atteignait au plus 37°8 le soir.

Cependant, *l'examen du sang* donne :

Glob. rouges, 2.870.000 ; Hb., 75 % ; glob. blancs, 9.600 ; neutros., 42,5 % ; éosinos., 1 % ; basophil. 0,5 % ; lymphos., 45,5 % ; grands mononucléaires, 10 % ; myélocytes, 0,5 %.

L'atteinte profonde de l'état général, l'asthénie et la dyspnée, telles que la malade était incapable de quitter son lit et pouvait même difficilement se mettre sur son séant contrastait avec le peu de modifications sanguines. Dans ces conditions, on ne pouvait même pas envisager le transport de la malade chez le radiologiste et l'on se contentait d'un traitement par le benzol.

Sous l'influence de cette thérapeutique, les forces sont revenues de sorte qu'au mois d'avril, on a pu soumettre la malade aux rayons X. Mais après quelques séances de radiothérapie apparaît une ascite progressive avec œdème des membres inférieurs. A partir de ce moment, la cachexie fait des progrès rapides.

Au mois de juin, un examen hématologique montre que le sang est devenu franchement leucémique. Sur toute l'étendue des lames, les leucocytes sont devenus tellement nombreux qu'on en compte une vingtaine par champ d'immersion et que, à la périphérie des lames, ils sont encore plus nombreux. La différenciation donne :

Neutros., 8,75 % ; éosinos, 0 ; monocytes, 1 % ; lymphos et mononucléaires, 90 % ; myélocytes, 0,25 %.

La malade succombe le 21 juin, cinq jours après cet examen.

En somme, lymphomatose subleucémique par déviation très légère de la formule leucocytaire (puisque le taux des neutrophiles était seulement abaissé à 43 % et que le taux des éosinophiles et des mast-leucocytes était normal) qui parvient à se transformer en leucémie vraie à la phase ultime de l'évolution.

Observation XX (Aubertin et Poumailloux : Stade préleucémique de la leucémie lymphoïde chronique; *Bul. Mem. Soc. Hôp. Paris*, n° 36, 1928).

L..., 51 ans, voyageur de commerce, entre le 28 mai 1927 à l'hôpital de la Pitié pour des adénopathies multiples apparues depuis un an. C'est, en effet, au mois de mars 1927, que le malade s'aperçoit par hasard d'un petit ganglion préauriculaire qu'il attribue à l'existence d'un coryza survenu quelques jours auparavant. A une époque voisine, le malade remarque l'existence de tout petits ganglions inguinaux. Vers la fin d'octobre, les ganglions sous-maxillaires et cervicaux du côté gauche augmentent de volume et en un mois atteignent celui d'un haricot pour ne plus grossir ensuite. Les ganglions des chaînes correspondantes du côté droit ne deviennent perceptibles que le mois suivant. Dans le courant de novembre, le malade est vu par le docteur Duvoir à l'hôpital Necker. A ce moment il existe de chaque côté du cou de grosses masses ganglionnaires symétriques.

L'examen montre également l'existence des adénopathies inguinales et axillaires minimales que le malade n'avait pas remarquées. L'état général est excellent à cette époque.

L'examen du sang montre : glob. rouges, 3.800.000 ; glob. blancs, 14.800 ; neutros, 66 % ; éosinos., 1 % ; mononucléaires, 9 % ; lymphos., 24 %.

Une biopsie pratiquée à la même époque donne les résultats suivants : « Structure ganglionnaire normale et effacée, en ce sens qu'il n'y a plus de follicules germinatifs périphériques. La masse du ganglion est homogène et formée uniquement par des cellules lymphoïdes de taille variable auxquels se mélangent quelques phagocytes. Réticulum conjonctif effacé. Ni polynucléaires, ni éosinophiles, pas de cellules de Sternberg. Ganglions lymphomateux ».

Traitement aux rayons X à la suite desquels les ganglions ont diminué de volume.

L'état général se maintient sans changement jusqu'au mois de mai. Mais à partir de cette époque l'état du malade commence à périliter, il accuse une perte d'appétit, un amaigrissement, une fatigabilité qui croissant de jour en jour nécessite une nouvelle hospitalisation. A son entrée à la Pitié, on note, outre une hypertrophie ganglionnaire généralisée, une éruption vésiculeuse disséminée sur toute la surface tégumentaire, extrêmement prurigineuse, une splénomégalie accentuée.

L'examen du sang montre :

Glob. rouges, 4.890.000, Hb., 85 % ; glob. blancs,

71.300 ; neutros., 0,25 % ; lymphos., 88,25 % ; mononucléaire, 11 % ; lymphoblastes, 0,5 %.

Le malade succombe peu après cet examen.

Comme dans les précédentes observations, la maladie a été prise d'abord à un stade aleucémique, puisque malgré une hyperleucytose discrète, l'équilibre leucocytaire était parfaitement conservé. Ce n'est que quelques mois après que l'aleucémie se transforme en leucémie « vraie ».

Observation XXI (Klein : Lymphozythaemie und Lymphomatose; Zentralblatt f. inn. Med. n^{os} 34 et 35, 1903).

Homme, 34 ans, porteur, consulte pour adénopathies multiples dont le début remonte à trois mois environ.

Examen du malade : Homme de constitution athlétique, présentant de volumineuses tumeurs ganglionnaires au cou, formant des masses tumorales, bosselées, à lobes bien séparables, non adhérents aux plans profonds, ni à la peau. On palpe de volumineux ganglions dans les aisselles et les aines. Il n'y a pas de fièvre et le malade n'accuse aucun trouble fonctionnel.

Examen du sang : glob. rouges, 5.320.000 ; glob blancs, 14.200 (la numération différentielle n'a pas été faite). Le malade refusant de se faire hospitaliser quitte l'hôpital. Cinq mois après, il y retourne dans un état déplorable. Les hypertrophies ganglionnaires se sont

considérablement exagérées formant, surtout au cou, des tumeurs monstrueuses. L'examen du sang donne :

Le 3 novembre 1898 : leucocytes, 117.000 (presque uniquement lymphocytes).

Le 5 novembre 1898 : glob. rouges 644.000 ; Hb., 16 % ; glob. blancs, 240.800 ; lymphos., 97 %.

Le malade succombe le jour de cet examen.

Observation XXII (Klein : ibidem).

Femme, âgée de 46 ans, s'était aperçue, il y a quatre ans, de l'existence de petites tumeurs dans la région sous-maxillaire droite. Au bout d'un an surviennent de nouvelles tumeurs du côté opposé et successivement les ganglions apparaissent aux aisselles et aux aines.

La malade ne consulte que quatre ans après, parce qu'elle a faibli et présente des sueurs nocturnes abondantes.

L'examen du sang pratiqué le 25 juin 1899 montre :

Glob. rouges, 2.520.000 ; Hb., 57 % ; glob. blancs, 22.840 ; neutros., 12 % ; éosinos., 2,4 % ; lymphos., 84,6 %.

La malade est hospitalisée pendant 7 mois. Pendant ce temps son état reste stationnaire, les ganglions gardent leur volume sans augmenter. Elle s'alimente bien sans se plaindre d'aucun trouble. Des examens répétés du sang montrent un chiffre des leucocytes variant dans des limites étroites : 18.960 (minimum) et 30.000 (maximum). Le taux des lymphocytes oscille entre les extrêmes suivants : 72,8 % et 86,1 %. Durant son hospitalisation, la malade est traitée par les injections de pilocarpine, d'arsénic et de cacodylate.

En février 1900, la malade est autorisée à quitter l'hôpital. Elle y retourne en avril de cette même année. Son état a gravement empiré depuis. Elle se plaint d'une toux très pénible, elle vomit du sang et n'a plus aucun goût à manger. Les membres inférieurs sont fortement oedématiés et une dyspnée extrême lui empêche tout mouvement actif. L'examen du sang, à l'entrée, montre :

Glob. rouges, 1.200.000 ; Hb., 22 % ; glob. blancs, 148.000 avec 96,85 de lymphocytes.

L'examen suivant montre 159.000 leucocytes avec 93,1 % de lymphos.

Le 10 avril 1900, jour du décès, la numération des globules blancs montre 207.000 leucocytes.

Dans les deux observations qui précèdent, une subleucémie se transforme à la phase ultime en leucémie typique. Il est à remarquer que l'ascension du nombre des leucocytes se poursuit jusqu'à la mort.

Les quatre observations suivantes sont intéressantes par la transition progressive et insensible de subleucémie en leucémie. Elles prouvent d'une manière indiscutable qu'il n'est pas nécessaire qu'une poussée aiguë terminale intervienne dans la transformation d'une forme dégradée de leucémie en forme typique.

Observation XXIII (W. Türk : Ein System der Lymphomatose. Wien. Klin. Wochschr. 1903 N° 39).

Malade, 40 ans, consulte en février 1901. Déjà, en automne 1900, un médecin lui avait trouvé une grosse rate. A l'époque où le malade consulte le docteur Türk, outre la splénomégalie, associée à un gros foie, on constate de multiples tumeurs ganglionnaires.

Deux examens successifs du sang font le diagnostic.

Le premier montre 7.000 leucocytes avec 52 % de lymphocytes. L'arsenic per os ne donne aucune amélioration.

Les signes physiques s'accroissent de plus en plus, les adénopathies deviennent volumineuses, le malade faiblit.

Au mois de mai 1901, le chiffre des leucocytes monte à 20.000 et les lymphocytes atteignent 77 % du nombre total des globules blancs.

En août 1901 on note seulement 14.000 leucocytes avec 69 % de lymphocytes.

En mars 1902, le chiffre des globules blancs tombe à 9.700 avec 60 % de lymphocytes.

En novembre 1902, le taux de la leucocytose monte à 29.200 et les lymphocytes atteignent 83,7 %.

Le dernier examen du sang montre : 52.000 leucocytes avec 92 % de lymphocytes. Depuis on a perdu toute trace du malade et il est à craindre qu'il ne soit mort.

Observation XXIV (Türk : Ein System der Lymphomatosen. Wien Klin. Wochenschrift n° 39, 1903).

Homme, âgé de 27 ans, consulte en novembre 1896 pour hypertrophie ganglionnaire généralisée. Antécédents ; syphilis à 19 ans ; la maladie actuelle dure depuis peu. A l'examen on trouve de multiples adénopathies dans presque tous les territoires lymphatiques externes, et des gommes cutanées. En plus, le malade accuse des troubles nerveux. L'examen du sang n'étant pas décisif, on se contente provisoirement du diagnostic de lymphome syphilitique. En janvier 1898, le malade redemande consultation. Cette fois on remarque que les adénopathies ont acquis un développement exagéré. L'examen du sang ne révèle toutefois qu'une légère lymphocytémie.

En mars de cette même année, le taux de la leucocytose atteint 52.000, en avril 75.000, en mai 96.800, en juin 159.000. Depuis on a perdu toute trace du malade et il est à craindre qu'il ne soit mort.

Observation XXV (Türk : ibidem).

Colonel, âgé de 55 ans, dans les antécédents, syphilis, voit apparaître en hiver de l'année 1899-1900 une hypertrophie des glandes sous-maxillaires. En août 1900 les ganglions s'hypertrophient à leur tour, ce qui décida son entrée dans un hôpital militaire. Les examens du sang qui y ont été pratiqués depuis août 1900 à mars

1901 ont montré une ascension progressive du nombre des leucocytes. Les voici : 13.000, 17.000, 36.000, 52.000, 60.000, 78.000, 105.000.

Dans les derniers jours de la vie, le malade est consulté par le docteur Türk. Un examen du sang pratiqué par lui montre : leucocytes 125.000, lymphocytes, 93 %.

Observation XXVI (Preti : Sul passagio di una linfo-adenosi aleucemica in leucemia; Riforma medica, 14 février 1914).

Homme de 65 ans, présentant des adénopathies cervicales, axillaires, inguinales et abdominales sans splénomégalie. Fébricule à 38°.

Un examen du sang fait le jour de la consultation (au mois d'avril 1912, sans autre précision), montre :

Gl. blancs, 16.440 ; gl. rouges, 2.880.000 ; neutros., 19 % ; lymphos., 66 % ; gr. mononucléaires, 15 %.

On fait le diagnostic de leucémie aleucémique, la biopsie ayant montré une hypertrophie restant « dans le type » sans B.K., sans cellules géantes, sans cellules de Sternberg.

Le 15 mai, l'examen du sang montre : 36.000 leucocytes avec 87 % de lymphocytes et 6 % de neutrophiles.

En août, on trouve 55.700 globules blancs.

En novembre, le nombre de leucocytes atteint 100.000 et la différenciation donne : lymphos., 89 % ; gr. mononucléaires, 3 % ; neutros., 8 %. Mort au 31 décembre 1912.

On voit donc que toute subleucémie (de même que toute aleucémie) peut évoluer en leucémie sans qu'on puisse le prévoir, ni le prévenir. D'ailleurs, à partir de ce moment l'évolution est rapidement fatale et la survie n'est plus qu'une question de jours ou de semaines au maximum. D'une manière générale, un dérèglement dans le mécanisme de la leucopoièse comporte un pronostic fâcheux à brève échéance, et une survie prolongée est tout à fait exceptionnelle malgré le traitement mis en œuvre.

DEUXIEME PARTIE

ETUDE CLINIQUE

La lymphomatose aleucémique et subleucémique reproduit trait par trait le tableau clinique de la leucémie lymphoïde typique, la leucémie sanguine en moins.

Comme celle-ci, elle se caractérise par l'hypertrophie plus ou moins considérable des ganglions lymphatiques superficiels et profonds auxquels se joint très souvent une splénomégalie plus ou moins importante, une certaine hyperplasie des amygdales, des lésions cutanées, des lésions osseuses, etc., etc. L'hyperplasie est générale et existe partout où il y a des tissus lymphoïdes en activité, et où il en existait chez le fœtus. Ce dernier tissu peut, au cours de la lymphomatose, reparaître, s'hyperplasier, concourir au tableau clinique qu'il peut même dominer.

La lymphomatose peut prendre ainsi les masques les plus divers, et se dissimuler sous les formes les plus imprévues, celles-ci constituant de véritables énigmes en raison du caractère incomplet de réactions sanguines, même qualitatives.

Mais parmi les formes cliniques, nous ne considérerons

que certaines localisations strictes, tout au moins cliniques, du processus, encore que l'autopsie réserve souvent la surprise d'autres trouvailles.

FORME GENERALISEE. — Le tableau clinique est dominé par des adénopathies multiples; elles se montrent d'habitude aux régions cervicales et sous-maxillaires, puis s'étendent aux autres régions. Le début par les territoires inguinaux, axillaires, sus-claviculaires est également possible et non point exceptionnel. Les adénopathies, une fois généralisées, forment des masses plus ou moins volumineuses qui ont leur maximum dans les régions cervicales, et vont en décroissant à mesure qu'on s'éloigne du cou vers les parties inférieures du corps. Ces tumeurs ganglionnaires sont plus ou moins bosselées, à lobes bien séparables, mobiles sur les plans profonds et sous la peau; quant à leur consistance, il n'y a pas de règle à ce point de vue, les ganglions hypertrophiés pouvant être mous ou durs, mais ils sont indolores, ne s'abcèdent pas et ne s'ulcèrent jamais.

Avec cette hypertrophie ganglionnaire généralisée peuvent coexister une hépato-splénomégalie plus ou moins accentuée, une hyperplasie des amygdales et de l'isthme bucco-pharyngien, des lésions cutanées, de la tuméfaction des glandes salivaires et des glandes lacrymales (Ceconi, Rowe, etc.). Il n'est pas jusqu'aux douleurs avec déformations osseuses qui n'ont été signalées, dues à la participation du squelette au processus leucémique (Haenisch et Querner, Maternowska et Redlich, Patrossi, etc.).

Ainsi qu'on le voit ce syndrome se rapproche de la leu-

cémie lymphoïde dont il ne diffère que par l'absence d'hyperleucocytose excessive. En effet, le sang n'accuse jamais une augmentation considérable des globules blancs. Le chiffre total peut atteindre 15.000, 20.000 leucocytes et même plus; quelquefois il est normal ou même diminué, leucopénique; mais il y a fréquemment une augmentation nette des lymphocytes qui peuvent atteindre de 60 à 90 % du nombre global des leucocytes.

Par ailleurs le taux de la leucocytose totale est susceptible de varier et ainsi une transition peut s'établir entre la lymphomatose et la leucémie lymphoïde vraie.

Il peut y avoir passage de l'une dans l'autre et inversement, aussi bien dans les cas chroniques que dans les cas aigus; la parenté est donc nette, la différence siégeant dans l'état quantitatif du sang.

L'élément caractéristique du sang est le petit lymphocyte, cellule de dimension à peu près semblable à celle des hématies, dont le noyau apparaît très coloré, bien arrondi, dense, à réseau chromatinien serré, et dépourvu de nucléole. Il s'entoure d'un mince liseré protoplasmique assez fortement basophile, quelquefois à peine perceptible, ou visible seulement d'un côté du noyau.

Mais le sang, dans toute lymphomatose chronique, contient des éléments lymphocytiques plus grands, de diamètre double de celui des fématies, à noyau plus clair, moins fortement coloré, intermédiaire entre le lymphocyte vrai et le lymphoblaste.

Les mononucléaires moyens ou grands sont en nombre restreint et dépassent rarement 10 %.

Les polynucléaires neutrophiles sont en principe dimi-

nués en nombre (forme subleucémique). Quant aux éosinophiles et basophiles, ils peuvent conserver leurs pourcentages normaux.

Il n'y a pas d'anémie à une phase précoce de la maladie. L'hypoglobulie n'apparaît qu'au fur et à mesure de l'évolution, avec la diffusion du processus à la moelle osseuse. Toutefois, chez l'enfant, l'anémie peut exister dès le début apparent de la maladie et quelquefois extérioriser celle-ci avant tout autre symptôme clinique.

FORME GANGLIONNAIRE LOCALISEE.— a) Quand les ganglions sont seuls pris, ils peuvent l'être d'une manière élective; et suivant la localisation du processus, on peut décrire des lymphomatoses : cervicale, inguinale, médiastinale, etc.

Pendant des mois et parfois des années, l'affection se caractérise par une tumeur ganglionnaire unique, formée de petites masses indépendantes les unes les autres, mobiles, sans adhérence aucune avec les tissus voisins.

Moins encore que la forme généralisée, la lymphomatose localisée intéresse peu le sang et ne modifie en rien la formule leucocytaire. Dans certains cas on peut toutefois noter une légère lymphocytose.

Dans la majorité des cas, il faut compter avec la généralisation du processus, qui peut survenir tôt ou tard.

Observation XXVII (Fabian. Münch. med. Wochschr. n° 51, 1908).

Garçon, âgé de 13 ans, consulte pour volumineuse tumeur ganglionnaire du cou du côté gauche. A l'examen on palpe une énorme masse qui s'étend sans interruption, du lobule de l'oreille ou creux sous-claviculaire; cette tumeur est bosselée, adhérent aux plans profonds, mobile sous la peau. L'exploration des autres zones ganglionnaires est négative, ni spléno — ni hépatomégalie, pas d'hypertrophie d'amygdales. L'examen du sang montre : neutros., 28 $\frac{2}{3}$ %; éosinos., 2 $\frac{2}{3}$ %; basos., 1 %; lymphos., 67 $\frac{2}{3}$ %.

Parmi les lymphocytes, on compte de nombreux lymphoblastes et des cellules de Rieder.

Ces altérations de la formule leucocytaire ne pouvaient faire hésiter le diagnostic. Malgré tout on a procédé à l'extirpation chirurgicale de la tumeur.

Six semaines après l'opération, la masse tumorale a récidivé. Une nouvelle énumération différentielle des globules blancs donne les résultats suivants :

Lymphos, 63 $\frac{1}{3}$ %; neutros., 32 %; éosinos., 2 $\frac{2}{3}$ %; basos., 1 $\frac{2}{3}$ %; (parmi les lymphocytes on comptait 10 $\frac{2}{3}$ % de lymphocytes de moyenne dimension, 4 % de lymphoblastes).

b) Sans vouloir entrer ici dans le problème des rapports des leucémies et des tumeurs malignes, surtout celles du médiastin, nous ne pouvons passer sous silence une question aussi importante, dont les observations se multiplient de jour en jour.

Il peut arriver qu'une lymphomatose débute par une symptomatologie de tumeur médiastinale, évoluant avec

une formule sanguine normale, et qui ne dévoilera sa véritable nature que longtemps après le début apparent de l'affection.

Mais il n'en est pas toujours ainsi, et le sang peut garder une formule plus ou moins subleucémique durant toute l'évolution de la maladie.

De telles observations sont relativement fréquentes. Plusieurs cependant ont été rapportées les unes sous le titre de lymphocytome, d'autres souvent sous celui de lymphadénome ou lymphosarcome.

L'étiquette est souvent difficile à poser et l'on hésite à ranger une tumeur donnée dans la classe des hyperplasies ou dans celles de néoplasies. Tous les auteurs ont insisté sur les formes de transition qui paraissent appartenir autant à l'une qu'à l'autre de ces catégories. Cependant, dans nombre des cas, l'examen anatomique montre qu'aucun organe ou presque n'a échappé à l'infiltration lymphocytaire.

Il ne s'agit donc pas, dans ces cas, d'un lymphosarcome, et la diffusion du processus plaide en faveur de la lymphomatose.

Ces lymphomatoses peuvent donner lieu à des proliférations sarcoïdes qui en imposent pour les tumeurs du médiastin, du thymus ou de certains viscères comme l'estomac.

Elles sont le plus souvent leucémiques ou subleucémiques; l'aleucémie n'est ordinairement qu'un symptôme du début de l'affection.

Ainsi s'affirme la conception de Naegeli pour qui n'existe pas de leucémie symptomatique. C'est l'avis aussi

de Webster, qui écrit : « La leucosarcomatose, la lymphosarcomatose et la leucémie lymphoïde sont les différentes expressions de la même maladie ».

Stewart-Harrisson, dans une étude récente, classe les tumeurs médiastinales en deux groupes :

1) Tumeur médiastinale avec, dès le début, une formule sanguine normale, ou tout au moins subleucémique, mais qui plus tard se transformera en leucémie, mais qui peut rester également subleucémique ou aleucémique.

2) Lymphosarcome classique du médiastin.

Le problème de parenté reste encore posé et ces cas restent provisoirement classés, en hématologie, dans le groupe des sarcomatoses.

Pour nous il est nécessaire de rattacher à la lymphomatose les états subleucémiques dans lesquels il n'existe que des modifications légères de la formule sanguine, dans le sens d'une augmentation plus ou moins notable du nombre des lymphocytes.

En effet, l'histologie pathologique ne permet pas de conclure à la nature néoplasique d'une tumeur médiastinale, la réaction anatomique, au cours des leucémies, pouvant revêtir tous les degrés, depuis hyperplasie simple jusqu'à la prolifération agressive et maligne, mais non nécessairement cancéreuse.

Par ailleurs, si des incertitudes ou des discussions peuvent subsister ou s'élever quant à la nature hyperplasique ou néoplasique d'une prolifération des organes hématopoïétiques, « elles restent d'ordre surtout doctrinal, et, dans la pratique, s'effacent devant le fait de l'hyperleucocytose

excessive avec le bouleversement de la formule sanguine » (Clerc).

...Cliniquement, il s'agit d'un syndrome médiastinale s'accompagnant d'une riche symptmatologie due à des compressions vasculo-nerveuses; il se traduira par de la dyspnée, de la dysphonie, de l'oedème en pélerine, etc.

Il n'y a pas, au début, d'adénopathies superficielles, ni de grosse rate. Le sang peut être normal.

Le diagnostic doit se poser à l'écran. C'est la radioscopie qui fixe l'importance et la localisation des masses ganglionnaires. Mais l'examen radiologique ne fournit de renseignements que sur l'existence et non sur la nature d'une masse médiastinale. Le diagnostic exact ne sera posé que par l'évolution, lorsque l'affection s'extériorisera dans l'apparition des adénopathies superficielles, éventuellement dans l'envahissement du sang par les lymphocytes néoformés.

Observation XXVIII (Stewart Harrisson. Médiastinal tumor and leukaemia. *Acta radiologica*, vol. 15, 1934).

Garçonnet de dix ans, admis à l'hôpital avec le diagnostic de tumeur médiastinale. Ni adénopathies, ni splénomégalie, pas d'hypertrophie du foie. On pense à un lymphosarcome, le sang s'étant montré absolument normal. Durant l'hospitalisation l'enfant fait de la diphtérie nasale, et au decours de cette complication le nombre des leucocytes monte à 48.000 avec 80 % de lymphocytes, tous de petite taille...

Observation XXIX (Borchardt : Beitrag zur Frage der Gewächse mit leukämischen Blutbild. Zentrablatt f. allgem. Pathologie und path. Anat., vol. 40, 1927).

L'auteur rapporte un cas de tumeur médiastinale, ayant évolué pendant deux ans. Au début on n'a noté aucune adénopathie superficielle, ni splénomégalie; quant au sang, il était normal et l'on comptait 66 % de neutrophiles et 25 % de petits lymphocytes. La maladie évoluait 24 mois, tout en gardant son allure chronique.

Dans les derniers trois mois, apparaît une poussée ganglionnaire et une splénomégalie, avec augmentation de volume du foie et peu après transformation leucémique du sang. On compte en effet. :

Leucocytes, 100.000; lymphoblastes, 94 %. Le malade succombe peu après, la maladie ayant pris l'allure d'une leucémie aiguë.

A l'autopsie, on constata une tumeur du médiastin adhérent au plastron sterno-costal refoulant les poumons et le cœur.

Les deux poumons étaient parsemés de foyers métastatiques, mais dans tous les organes : rate, foie, reins, ganglions, moelle osseuse, etc., le microscope montra une infiltration lymphocytaire typique.

Cette observation diffère notablement de celles classées dans le groupe de leuco-sarcomatose, telle que nous la concevons d'ordinaire, c'est-à-dire d'une leucémie aiguë avec tumeurs princeps dans le médiastin. Ici la leucoblastomatose était terminale.

Ce n'est pas non plus une sarcomatose, au sens de Kündrat, car celle-ci diffère de la lymphomatose par absence de

généralisation et de diffusion. L'auteur classe cette observation dans le groupe des leucémies lymphoïdes, dont l'évolution terminale fut une leucoblastomatose aiguë.

Il existe plusieurs observations de ce genre. Le cas princeps remonte à Paltauf, dans laquelle une leucémie aiguë s'était développée dans les trois dernières semaines, alors que la tumeur du médiastin était connue depuis plusieurs mois, pendant lesquels elle était aleucémique.

Evans et Leucutia rapportent de même trois observations de lymphosarcome; dans ces trois cas la maladie terminale fut une leucémie lymphoïde bien caractérisée.

Dans le premier de ces cas, il s'agissait d'une tumeur médiastinale avec oedème de la moitié gauche de la face.

L'examen du sang avait montré :

Glob. rouges, 5.030.000; glob. blancs, 14.100, dont 52 % de polyn. neutrophiles.

Le traitement radiothérapique fut suivi d'une grande amélioration. Mais 8 mois plus tard surviennent des nodules métastatiques du cuir chevelu, et l'examen d'un de ces nodules permit de porter le diagnostic de lymphosarcome.

Toutefois, à l'autopsie, on se trouva devant une affection diffuse et systématisée, donc en présence de lymphomatose, dont l'évolution terminale fut seulement rapide.

Quoi qu'il en soit, le problème paraît moins simple que ne le résoud Naegeli, en admettant que l'aggressivité et la malignité ne soient pas étrangères à certaines hyperplasies de nature leucémique.

Il s'agit là, pour cet auteur, non d'une tumeur, avec leucémie sanguine, mais d'une maladie systématisée du tissu lympholeucopoïétique, donc d'une lymphomatose.

C'est encore une conception analogue que semble admettre Webster, qui considère le leuco-sarcome, le lymphosarcome, la leucémie lymphoïde, comme étroitement connexes, et préfère, pour désigner ces états, l'expression générale de lymphadénose (équivalente à la lymphomatose) aleucémique ou leucémique.

FORME SPLENIQUE PURE. — La lymphomatose peut se localiser uniquement à la rate et se traduire par conséquent par le seul symptôme de splénomégalie. Quand celle-ci s'accompagne d'altérations significatives de la formule leucocytaire, rappelant celles de la leucémie lymphoïde, le diagnostic s'impose. Il n'en est plus de même lorsque ces altérations sont absentes ou à peine accusées. Dans ces conditions, l'interprétation du syndrome soulève des difficultés énormes, et l'on incriminerait volontiers toute autre affection avant de penser à la lymphomatose.

Cliniquement, il s'agit d'une splénomégalie, jointe ou non à une hypertrophie du foie. La rate est grosse, dure, plus ou moins mobile et gênante. Le foie peut être augmenté lui aussi de volume, mais son hypertrophie est toujours primée par celle de la rate.

La splénomégalie peut ouvrir le tableau morbide d'une lymphomatose, qui, ultérieurement, pourra se compléter éventuellement d'adjonction des adénopathies. Mais nous n'aurons en vue, dans ce chapitre, que la forme splénique pure, c'est-à-dire les splénomégalies primitives et chroniques. Il faut savoir qu'à l'époque où le malade vient demander sa première consultation, l'affection peut dater de plusieurs années, si l'on songe à l'insidiosité avec

laquelle s'accroît le volume de la rate, au début, comparativement aux adénopathies, qui, dans les régions à découvert, comme la région cervicale ou sous-maxillaire, deviennent précocement perceptibles.

La constatation d'une tumeur splénique pose déjà l'éventualité de multiples diagnostics que nous ne ferons qu'énumérer : rates de leucémie myéloïde, paludéennes, syphilitiques, tuberculeuses, mycosiques, hémolytiques, hodgkiniennes; on pense le moins souvent à une lymphomatose splénique. Cependant celle-ci est très souvent en cause.

Ce qui fait la difficulté de son diagnostic, c'est l'absence de signes hématologiques décisifs. En effet, en présence d'une grosse rate isolée sans syndrome sanguin particulier autre qu'un certain degré d'anémie, il est difficile de préciser sa nature.

La ponction de la rate donne toutefois à ce dilemme une réponse d'une valeur absolue, en fournissant un splénogramme à image lymphoïde pure, dont la caractéristique est telle qu'il ne peut plus y avoir de doute. Et voilà des preuves :

Observation XXX (Paul Emile-Weil, Isch-Wahl et S. Perles. « Le sang ». Vol. 4, 1935).

M. V., 39 ans, est envoyé dans le service en juillet 1934, pour anémie, fatigue progressive, épistaxis fréquentes depuis trois mois environ.

Actuellement, on est frappé par la pâleur du teint et la décoloration des muqueuses. La rate est très augmentée de volume, elle déborde les fausses côtes de quatre travers de doigt; elle est ferme, mobile.

Pas d'adénopathies appréciables. Le foie est normal.

Hémogramme : glob. rouges, 2.420.000; hb., 70 %; glob. blancs, 8.800; neutros., 45 %; basoph., 1 %; lymphos. et moyens monos., 47 %; grands monos, 7 %.

Splénogramme : neutros., 5 %; basoph., 0,5 %; lymphoblastes, 85 %; monocytes, 5,5 %; plasmocytes, 0,5 %; cellules souches typiques, 1,5 %; normoblastes, 2 %.

Le malade est traité comme un leucémique par R. X., une grosse amélioration est notée à la suite de ce traitement.

Observation XXXI (P. Emile-Weil : ibidem).

Mme G., 61 ans, vient consulter le 8 mai 1934, pour une énorme splénomégalie, dont elle connaît l'existence depuis un an.

Rien de notable dans les antécédents : en particulier, ni tuberculose, ni syphilis.

A la fin de 1932, à la suite de graves ennuis et de surmenage, elle a présenté une fatigue progressive. Un examen médical, fait au début de 1933, aurait révélé une grosse tumeur de l'hypocondre gauche, prise, cliniquement et radiologiquement, pour un cancer du rein. La malade est opérée dès la fin de janvier 1933, mais après l'ouverture de l'abdomen, le chirurgien, en présence d'une volumineuse rate, diffère la splénectomie.

Depuis cette époque, la fatigue augmente, l'amaigrissement progresse et la malade devient de plus en plus pâle.

Actuellement, mai 1934, l'examen révèle une rate énorme, descendant dans la fosse iliaque, dure, régulière, indolore et très peu mobile. Le foie est normal. Il n'y a pas d'adénopathies.

On pratique un examen du sang et une ponction de la rate :

Hémogramme : glob. rouges, 3.810.000; hb., 65 %; glob. blancs, 6.900; neutros., 3 %; lymphocytes, 95 %; monocytes, 2 %.

Mme G. est traitée aux R. X. depuis mai 1934; les résultats sont tout à fait satisfaisants.

Cette dernière observation paraît par-dessus tout démonstrative de la nécessité de la ponction de la rate au cours de ces formes spléniques aleucémiques. On remarque qu'aucun diagnostic ne saurait être formulé d'après les données hématologiques. Le sang reste indifférent à la prolifération leucémique dans la rate.

Il n'en est plus de même pour les formes subleucémiques, qui ne tromperont pas un observateur averti. Là encore, une ponction de la rate s'impose pour éloigner toute cause d'erreur. Sa nécessité est absolue pour les cas évoluant avec une formule leucopénique.

Observation XXXII (P. Emile-Weil : *ibidem*).

Le docteur L... nous est adressé par le docteur Harvier, afin d'éclaircir un diagnostic imprécis. Bien portant jusqu'en 1924, ce malade présente alors des poussées de cholestites passagères, puis un érythème prurigineux, avec gros amaigrissement.

En 1930 seulement, il se découvre par hasard une grosse rate ombilicale. Un examen du sang, pratiqué alors, montre une leucocytose à 20.000, mais avec équilibre normal.

Quatre séances de R. X., alors pratiquées, amènent une fonte rapide de la rate. Ce traitement, exécuté sans surveillance hématologique, entraîne, après la quatrième séance, une angine, avec leucopénie à 300; dont 1 % de polynucléaires.

De 1930 à 1932, crise d'angiocholite et ostéo-périostite alvéolo dentaire, simulant une angine de Ludwig. La rate reprend, durant cette période, un volume progressivement croissant. Le malade maigrit et est fatigué. C'est dans ces conditions que le malade vient consulter en juin 1934.

L'état général paraît satisfaisant, malgré la pâleur, et l'examen ne montre rien d'autre qu'une grosse rate ombilicale.

L'examen du sang montre :

Glob. rouges, 2.400.000; hb., 60 %; glob. blancs, 5.200; netros., 18 %; lymphos. et moyens monos., 79 %; gr. monos., 3 %.

La ponction de la rate confirme le diagnostic de lymphomatose.

Observation XXXIII (Crawford et Weiss : Chronic lymphatic leukaemia Amer. Jour. Med. Assoc., 21 janvier 1928).

Homme 55 ans, admis à l'hôpital le 4 mai 1927, pour douleurs de l'hypocondre gauche.

Depuis un an, le malade accuse une asthénie, une fatigabilité extrême. Il a notablement maigri. A l'examen, on

est frappé par la teinte cireuse des teguments. Les muqueuses sont pâles, exsangües.

A la palpation de l'abdomen, on trouve une volumineuse tumeur splénique. Le pôle inférieur de l'organe touche la crête iliaque. Pas d'adénopathies.

L'examen du sang montre :

Glob. rouges, 3.200.000; glob. blancs, 8.900; neutros., 22 %; éosinos., 1 %; lymphos., 77 %.

Quelques jours après l'admission, se déclare un état infectieux indéterminé, avec une angine ulcéro-nécrotique et des arthralgies violentes.

Toutes les hémocultures restent négatives.

Finalement, le malade succombe dans le coma, le 16 mai 1927.

Le diagnostic de leucémie est confirmé à l'autopsie.

Observation XXXIV (Kreis et Mittelbach : Kasuistischer Beitrag zur Klinik und pathologischen. Anatomie der Lymphadénosen. Medizinische Klinik N° 12, 1934).

E... H..., 32 ans, sans antécédents personnels ni familiaux intéressants. Depuis cinq mois, environ, le malade accuse une fatigabilité et asthénie extrême qui l'obligea à renoncer à ses occupations professionnelles.

Vers la même époque, il s'aperçut d'une augmentation de volume de son ventre. Bientôt survinrent des douleurs dans l'hypocondre gauche, qui décidèrent l'hospitalisation actuelle.

A l'examen on constate : volumineuse rate descendant dans la fosse iliaque, dure, douloureuse et peu mobile. Foie très hypertrophié, dépasse les fausses côtes de trois travers de doigt. Pas d'ascite, ni ganglions,

Hémogramme : glob. rouges, 2.840.000; glob. blancs, 1.800; neutros., 35 %; éosinos., 1 %; lymphos., 62 %; formes jeunes, 2 %.

Parmi les lymphocytes, on ne trouve que quelques noyaux libres. Pas de lymphoblastes, ni monocytes.

Le malade est hospitalisé durant trois mois. Pendant ce temps peu de modifications ont été notées dans la formule leucocytaire.

Le nombre de globules blancs oscillait entre 1.200 à 2.200. Le taux des lymphocytes variait entre 62 % et 38 %, pour s'abaisser à la veille de la mort à 20 %.

Cliniquement, l'hépto-splénomégalie s'est encore exagérée davantage et une ascite est apparue.

Une fièvre continue, à type remittent, terrassait le malade, mais s'est trouvée heureusement influencée par de fortes doses de pyramidon et d'agarine.

Le malade succombe trois mois après l'admission à l'hôpital.

Le diagnostic de lymphomatose n'a été fait qu'à l'autopsie.

Ces formes spléniques pures peuvent subir la transformation en leucémie vraie. Nous en apportons ci-dessous deux observations :

Observation XXXV (Zypkin : Ein Fall von Anaemia splénica mit Ubergang in Lymphozyteuleukaemie Wien. Klin. Wochschr. N° 39, 1903).

A... F..., âgée de 39 ans, mariée et mère de six enfants, dont le dernier est né il y a six mois, consulte le 11 décembre 1902.

Depuis cinq semaines environ, faiblesse générale, fatigue, perte d'appétit. La pâleur de la malade fait d'emblée penser à une affection sanguine. Effectivement, à l'examen, on trouve une grosse rate, dépassant le gril costal de quatre travers de doigt. Il n'y a pas d'adénopathies.

Les examens du sang donnent les résultats suivants :

Le 13 décembre : glob. rouges, 2.700.000; hb., 35 %; glob. blancs, 8.800; leucogramme normal.

Le 26 décembre : glob. rouges, 2.000.000; hb., 30 %; glob. blancs, 9.500; leucogramme normal.

Le 5 janvier 1903 le leucogramme prend une tendance lympholeucémique; on note en effet :

Neutros., 11,9 %; éosinos., 0,3 %; lymphos., 71 %; monos., 14,4 %; myélocytes, 2,4 %.

Le 9 janvier : glob. rouges, 1.550.000; glob. blancs, 106.000.

Morte quelques jours après cet examen.

Observation XXXVI (Babonneix et Tixier ; Un cas de splénomégalie chronique, terminée par leucémie lymphoïde. Gazette médicale de Nantes, n° 35, 1913).

M. X..., 70 ans, pour tout antécédent pathologique, présente une cystite survenue il y a une dizaine d'années. La première fois que nous sommes appelés auprès de lui, en 1908, nous constatons l'existence d'une tumeur splénique.

La rate occupe tout le flanc gauche et une partie de la fosse iliaque du même côté. Dure de consistance, ferme, sans bosselure superficielle, cette rate est mobile sur les plans profonds; elle n'est pas douloureuse à la palpation.

Il n'y a ni gros foie, ni ganglions perceptibles.

La maladie évolue, jusqu'en octobre 1912, sans nouvel incident. A cette époque, les phénomènes d'anémie ayant augmenté, le patient se plaignant de signes ayant fait penser à un cancer de sinus maxillaire, l'un de nous procéda à un examen du sang qui donna les résultats suivants :

Glob. rouges, 3.800.000; hb., 90 %; glob. blancs, 114.000; netros., 6 %; mononucléaires, 94 %.

Le diagnostic de leucémie étant posé, le malade est envoyé chez le docteur Delherm, pour être soumis à la radiothérapie.

Malheureusement, l'affaibissement est tel que l'on doit presque aussitôt interrompre les séances.

Mort dans le marasme, dans le courant de l'année 1913.

La durée totale de l'évolution était de 10 ans, puisque la splénomégalie a été constatée 5 ans avant l'examen de ce malade, fait par MM. Baboneix et Tixier.

FORME SANS ADENOPATHIE NI SPLENOMEGALIE. — Il existe des observations de lymphomatose évoluant sans adénopathies, sans splénomégalie, sans aucun autre signe de localisation évidente. On a admis que, dans ces circonstances, la moelle osseuse serve de point de départ à l'hyperplasie lymphoïde qui y reste localisée, sans accompagner de retentissement ganglionnaire ou splénique. Le fait est toutefois discutable, car, malgré l'absence d'hypertrophie des ganglions et de la rate, dans les rares cas qui ont été autopsiés, le microscope a toujours révélé des lésions leucémiques indubitables dans tous les organes (Naegeli). Il est bien entendu que nous éliminons du groupe de ces faits les observations de leucémie lymphoïde où, à l'autopsie, on a trouvé de volumineuses adénopathies profondes, ne s'étant traduites du vivant du malade par aucun symptôme (Ehrlich et Wassermann).

Quand on compulse les observations de cette forme, on est étonné de constater que, la plupart du temps, les malades ne venaient consulter qu'à l'époque où les altérations de la formule leucocytaire étaient tellement expressives qu'il ne pouvait plus y avoir de doutes quant à la véritable cause de leurs malaises. Dans la majorité de ces observations les chiffres totaux des globules blancs dépassaient 50.000 et le leucogramme était franchement leucémique, montrant une forte prédominance de lymphocytes.

Dans quelques cas seulement, on a pu prendre sur le fait une lymphomatose, sans manifestations organiques, alors que la formule leucocytaire était à peine altérée.

Ces leucémies évoluant sans adénopathies, ni grosse rate, seraient rares, sinon exceptionnelles. Le fait pourtant n'en garde pas moins un haut intérêt doctrinal, car il prouve que les altérations leucocytaires peuvent précéder, dans un certain nombre de cas, l'apparition des premiers symptômes physiques qui aiguilleraient éventuellement le diagnostic vers une lymphomatose débutante.

Les troubles accusés par les malades sont des plus variables; et c'est ainsi qu'on a noté : du prurit (Hirschfeld), des poussées de purpura (Steinbrink), de l'altération de l'état général, avec amaigrissement inexpliqué (Hirschfeld, Lindbom), des arthralgies (Naegeli), des manifestations douloureuses du côté des différents organes (Ziegler), etc. On voit donc que les plaintes accusées par les malades ne sont guère de nature à faire penser à une leucémie. Il y a même plus encore ! La maladie peut passer par une période de latence, plus ou moins absolue,

et n'être découverte que par hasard, à l'occasion des examens hématologiques, pratiqués dans un autre but.

C'est ainsi que Hirschfeld relate l'observation de deux malades, chez qui la leucémie a été révélée au cours des examens du sang, faits dans un service de maladies infectieuses, où ils se sont fait hospitaliser pour un érysipèle récidivant.

Dans les deux cas, les taux leucocytaires oscillaient entre 20.000-28.000 globules blancs et les lymphocytes dépassaient 70 %.

Du point de vue anatomique, l'éventualité d'une lymphémie isolée, sans modifications organiques, subleucémique ou leucémique, est fort problématique.

A ce sujet, Naegeli rapporte une observation fort intéressante, où il s'agissait d'un malade chez qui, en l'absence de toute hypertrophie ganglionnaire et splénique, les examens du sang révélaient un nombre de leucocytes variant entre 16.000 et 32.000, avec forte prédominance de lymphocytes. Ce malade fut suivi durant six années et succomba finalement à une fracture des côtes compliquée de pneumonie traumatique. A l'autopsie, l'auteur avait trouvé une sclérose athrophique de la rate, deux petits ganglions rétropéritonéaux, une moelle osseuse, blanc-grisâtre à la coupe; histologiquement, dans les ganglions, la rate et autres parenchymes, il existait une infiltration lymphocytaire typique. Il s'agissait donc d'une affection systématisée diffuse et non exclusivement localisée à la moelle osseuse, ainsi qu'on serait susceptible de croire. Voici quelques observations à ce sujet :

Observation XXXVII (Steinbrink : Lymphatische Leukämie ohne Lymphadenose mit lokalisierte hämorrhagische Diathese. Deutsch. med. Wochschr. 1925).

Homme, de 44 ans, pour tout antécédent pathologique intéressant présente un cancer du colon, pour lequel il fut opéré, il y a huit ans. En 1921, il subit une castration unilatérale avec évidemment ganglionnaire des aînes, parce que, après un traumatisme, il avait présenté une tumefaction du testicule gauche.

L'intervention fut pratiquée par crainte de métastase, vu son passé intestinal. Toutefois l'examen des pièces enlevées ne montra que des lésions d'inflammation banales.

Le malade consulte en août 1922, pour tumefaction de deux chevilles et éruption purpurique localisée aux jambes.

A l'examen, ni adenopathies, ni splénomégalie, pas de signes de lacet, temps de coagulation normal, épreuve de Duke négative.

L'examen du sang montre :

Glob. rouges, 4.800.000; glob. blancs, 3.600; thrombocytes, 264.000; neutros., 34 %; lymphos., 62 %; monocytos, 3 %; f. de passage, 1 %.

Aucun diagnostic ne fut précisé à cette époque.

En mai 1924 le malade revient consulter. Cette fois, il présente un gonflement oedémateux de la jambe gauche avec taches purpuriques disséminées sur toute l'étendue du membre. Il l'attribue à un traumatisme du travail. Toutefois l'exploration radiologique du squelette du membre se montre absolument négative. Par contre l'examen du sang donne les résultats non équivoques.

Hb., 65 %; glob. rouges, 3.500.000; glob. blancs, 20.000;

thrombocytes, 130.000; netros., 9 %; éosinos., 1 %; lymphos., 90 %.

Toujours absence de spléno-adénomégalie.

Quelques semaines après le taux des leucocytes atteint 35.000 et la différenciation donne :

Neutros., 16,8 %; éosinos., 0,8 %; lymphoblastes, 4 %; lymphocytes (y compris des formes pathologiques), 77,2 %; formes de passage, 1,2 %.

Le diagnostic est confirmé par une ponction sternale.

Observation XXXVIII (Hirschfeld : Medizinische Klinik, n° 34, 1932).

A. R..., 62 ans, consulte le 7 janvier 1932, pour prurit cutané. Pas de lésions visibles de la peau. On pratique un examen du sang qui montre :

Glob. blancs, 21.000; netros., 26 %; éosinos., 2 %; lymphos., 69 %; monocytes, 3 %.

L'exploration de toutes les zones ganglionnaires superficielles est négative. La rate n'est pas palpable.

Malgré tout on soumet le malade à des irradiations prudentes aux R. X. Plusieurs extrémités osseuses sont irradiées. A la suite de ce traitement, le prurit disparaît complètement et le nombre des leucocytes s'abaisse à 10.000, avec 44 % de lymphocytes

En avril 1932, le malade est revu par le prof. Hirschfeld. Il se plaint de nouveau de prurit. On note toujours l'absence d'adénopathies et de splénomégalie. L'examen du sang montre toutefois que le taux des leucocytes était monté à 14.600 et avec un pourcentage de lymphocytes de 71 %.

Observation XXXIX (Ziegler : *Klinische und anatomische Beiträge zur Lehre der chronischen. Leukämien. Zeitschrift f. Klin. Med.* vol. 72, 1911).

Homme, 38 ans, dans les antécédents lithiase rénale, consulte pour troubles obscurs : cephalagie, douleurs épigastriques et lombaires, faiblesse générale. Ni adénopathies, ni splénomégalie.

L'examen du sang montre :

Glob. rouges, 5.120.000; glob. blancs, 20.400; neutros., 28,5 %; éosinos., 1,2 %; lymphos., 64,5 %; monocytes, 5,75 %.

Quelques semaines après, un nouvel examen du sang donne les résultats suivants :

Glob. blancs, 26.800; neutros., 35,6 %; éosinos., 1 %; basophil., 0,6 %; lymphos., 59,6 %; monocytes, 3,2 %.

Malgré sa rareté, cette forme de lymphémie subleucémique isolée, n'en est pas moins intéressante. Elle prouve d'une manière indiscutable que le sang peut acquérir des caractères lympho-leucémiques avant que l'affection ne s'extériorise dans une adénopathie, une splénomégalie ou autre détermination évidente possible.

Mais dans la confrontation des modalités cliniques, hématologiques, voire même anatomiques, apparaît la fragilité des cadres et même des critères de la leucémie lymphoïde. De même qu'il y a des lymphomatoses sans formule sanguine de leucémie, de même il existe des leucémies lymphoïdes sans adénopathies, sans splénomégalie.

On sait d'autre part que dans certaines conditions, mal déterminées, le sang peut acquérir des caractères lympho-leucémiques (états leucémoïdes, réactions lymphatiques), dont il est difficile souvent, au début tout au moins, de déterminer la véritable nature.

FORME A DEBUT ANEMIQUE (Faits de transition entre la lymphomatose et les syndromes de la série rouge). — Lorsque le processus d'hyperplasie lymphoïde débute par la moelle osseuse, ou y prédomine, la symptomatologie clinique de la maladie ne rappelle en rien celle de la lymphomatose.

A plusieurs reprises, on a signalé la précession de la leucémie par une anémie ; on en a conclu à la transformation de cette dernière en leucémie.

Or, il n'en est rien. Toute affection doit être considérée comme une lymphomatose dont l'anémie ne fait que précéder l'extériorisation clinique. Il s'agit là d'une variété symptomatologique de la leucémie en général, à laquelle s'ajoute un composant anémique, et qui peut dominer le tableau clinique durant une phase plus ou moins longue.

Ces cas concernent des sujets dans le sang desquels le nombre des globules rouges s'abaisse à quelques centaines de milles par mmc., tandis qu'on observe une leucopénie accentuée avec un état hémorragipare plus ou moins marqué.

C'est en somme le tableau clinique d'une leucanémie, où la leucémie, agissant par myélophthysie, déter-

mine à la fois une déglobulisation extrême et une leucopénie par baisse massive des granulocytes.

Dans tous les cas, si la survie est assez prolongée, on assiste à une poussée d'hyperleucocytose en même temps qu'apparaissent des hypertrophies ganglionnaires et une augmentation de volume de la rate et du foie.

Exceptionnellement, à l'autopsie, on a pu voir les lésions leucémiques limitées à la seule moelle osseuse (Reh, Askanazy, Zanaty, Reed).

Mais, dans ces cas, l'évolution de la maladie était suraiguë et il y a à admettre que l'extension du processus n'a pas eu le temps de s'effectuer.

Le diagnostic de cette variété de la leucémie lymphoïde est impossible au début. On croit volontiers à une anémie grave cryptogénétique en raison de l'absence de facteurs étiologiques nets.

C'est l'évolution qui rectifie le diagnostic primitivement posé par l'apparition des symptômes non équivoques, telles les adénopathies et l'hyperleucocytose excessive.

Observation XL (Weil-Hallé, Abaza et Piney. Soc. d. Pediat. de Paris 1933).

Fillette de 3 ans, admise à l'hôpital le 7 juin 1933 dans un état d'anémie sévère. L'examen du sang pratiqué à l'entrée montre :

Glob. rouges, 680.000 ; Hb., 0,15 ; V.G., 1,1 ; glob. blancs, 6.000 ; neutros., 65 % ; lymphos., 20 % ; mono-nucléaires, 10 % ; formes de passage, 6 %.

Le sang rappelle celui d'une anémie aplastique par l'absence de tout signe de réparation sanguine.

Hépatothérapie, amorcée par deux transfusions successives. Notable amélioration au point de vue clinique et hématologique.

Mais en pleine convalescence, au milieu du mois de juillet, poussée ganglionnaire, splénomégalie.

L'examen du sang montre :

Glob. rouges, 2.620.000 ; glob. blancs, 42.000 ; neutros., 4 % ; éosinos., 1 % ; moyens monos., 67 % ; lymphos., 28 %.

Le traitement ne pouvant être poursuivi, l'enfant est ramenée chez elle.

Observation XLI (Ceconi : Leucemia e pseudoleucemia. *Minerva medica*, vol. II, 1922).

Jeune soldat, ayant passé 29 mois au front, se plaint, au retour, d'une asthénie extrême, de crises de diarrhée, de gingivorrhagies.

A l'examen, téguments et muqueuses sont d'une pâleur cadavérique. Pas de ganglions, mais légère splénomégalie. Achylie. Dans les fèces on trouve des œufs de parasites.

L'examen du sang montre :

Glob. rouges, 670.000 ; Hb., 0,25 ; V.G., 1,8 ; glob. blancs, 1.800 avec 61 % de petits lymphocytes.

On fait le diagnostic d'anémie de Biermer. Trois mois après, le nombre des leucocytes monte à 30.000. Parmi ces derniers, on ne compte que des lymphocytes.

L'autopsie fait poser le diagnostic de leucémie.

Observation XLII (Parkes Weber et Weiswange : Lymphadenosis commencing with the clinical picture of hypoplastic anaemia. Proc. Roy. Soc. Med. vol. 26, 1933).

Garçon âgé de 11 ans, admis à l'hôpital dans un état d'anémie grave. L'examen du sang montre :

Glob. rouges, 2.520.000 ; Hb., 38 % ; glob. blancs, 6.000 ; neutros., 17 % ; lymphos., 79 % ; monocytes, 3 % ; métamyélocytes, 1 %.

Pendant l'hospitalisation apparaissent des adénopathies, puis un état hémorragique. Trois mois après l'admission, le chiffre des leucocytes monté à 18.000 avec 3 % de neutrophiles et 97 % de petits lymphocytes. L'enfant succombe à la suite d'une formidable épistaxis.

Observation XLIII (Hunter : Southern Med. Journal, n° 2, 1921. Aleukaemic leukaemia).

Fillette, de deux ans, présente depuis deux mois un état général inquiétant avec fièvre, pâleur des téguments et des muqueuses. L'apparition récente d'une poussée de purpura décide l'hospitalisation actuelle. L'examen du sang donne les résultats suivants :

Glob. rouges, 3.250.000 ; Hb., 41 % ; gl. blancs, 1.700 ; neutros, 18 % ; lymphos., 80 % ; grand monos., 2 %.

Durant quatre mois l'état reste sans changement, puis brusquement apparaît une poussée ganglionnaire avec hépato-splénomégalie, La numération des globu-

les blancs montre 41.000 leucocytes avec 12 % de neutrophiles. L'enfant succombe un mois après cet examen.

Observation XLIV (Hess et Isaac : Ueber medullaere pseudo-leukaemie. Monatschr. f. Kindheilkunde, vol. 21, 1921).

Garçonnet de trois ans, entré à l'hôpital pour des épistaxis rebelles. La pâleur de l'enfant fait d'emblée penser à une affection du sang. A l'examen on note l'absence d'adénopathie et de splénomégalie. La numération globulaire donne les résultats suivants :

Glob. rouges, 2.800.000 ; glob. blancs, 3.800 avec 93 % de lymphocytes.

Quelques semaines après apparaissent des hypertrophies ganglionnaires dans les régions cervicales et rapidement les adénopathies se généralisent, accompagnées d'une spléno-hépatomégalie.

L'examen du sang montre 24.000 leucocytes avec 95 % de lymphocytes.

Dans les observations précédentes la leucémie sanguine est apparue à la phase ultime de l'évolution de la maladie. Dans quelques cas exceptionnels, le malade meurt anémique sans qu'il y ait apparition d'un signe quelconque capable de dévoiler la cause de l'anémie. Le diagnostic de leucémie n'est alors fait qu'à l'autopsie qui décèle dans tous les organes une lymphomatose généralisée. Mais d'une interprétation difficile sont les rares observations de lymphémie aleucémique iso-

lée, sans modification organique, même histologique, où seule la moelle osseuse se montre le siège d'une prolifération lymphocytaire extrême... C'est ainsi que Reh a rapporté une observation où il s'agissait d'une anémie progressive chez un garçon de neuf ans évoluant rapidement en quelques mois, avec léger syndrome hémorragique ; avant la mort, il ne restait que 596.000 hématies par mmc. avec 13 % d'hémoglobine. La leucocytose resta discrète (21.000 au maximum) ; mais on comptait entre 50 à 87 % de lymphocytes sans hématies nucléées. A l'autopsie, les divers organes n'étaient ni macroscopiquement, ni microscopiquement altérés ; seule la moelle osseuse présentait une couleur rouge foncée et avait subi une transformation lymphoïde totale.

Plus récemment, Zanaty a rapporté une observation analogue, concernant un homme de 19 ans, admis à l'hôpital avec le diagnostic de panmyélophtisie. A l'entrée du malade, on a compté 2.245.000 glob rouges et 3.600 leucocytes avec 92 % de lymphocytes. Le malade succombe des suites d'une splénectomie ; à l'autopsie, à l'exclusion de tout autre organe, seule la moelle se montra le siège d'une métaplasie lymphoïde totale.

L'intérêt de ces cas résulte surtout de la nature purement myélogène de la leucémie, l'existence de leucémie myélogène ayant été mise en doute (Naegeli).

Toutefois, les auteurs anglo-américains admettent presque unanimement l'existence de la forme médullaire pure de lymphomatose. Cette forme se rencontrerait de préférence chez l'enfant et l'adolescent (Piny). Il n'y en a pas d'observation probante chez l'adulte.

FORME CUTANÉE. — Nous ne ferons que la signaler, sans entrer dans une description détaillée. Elle revêt surtout trois aspects cliniques :

a) les lymphomes cutanées, véritables petits nodules sous-cutanés dont la dimension varie de celle d'un pois à celle d'une noix. Observée les plus souvent au front ou le long des maxillaires, ces formations peuvent, par leur extension, caractériser une leucémie cutanée.

b) les leucémides (Audry) manifestations plus générales à allure d'exanthèmes divers dominée par un prurit intense et continu.

c) les érythrodermies (Nicolau) érythèmes étendus, secs ou humides, s'accompagnant souvent de desquamations ou de prurit.

Les mêmes lésions peuvent se retrouver au cours de la lymphogranulomatose, des myélomatoses et des autres hémopathies. Cette unité pathologique des téguments pour des affections diverses montre la banalité relative de la reviviscence hématopoïétique (Nanta). Les manifestations cutanées peuvent apparaître avant toute adénopathie, avant toute splénomégalie, avant que les examens du sang ne soient décisifs (Paltauf, Nanta, et autres). Par ailleurs, si la prolifération anormale peut rester localisée aux organes hématopoïétiques adultes, c'est-à-dire jouant ce rôle, passé la période embryonnaire, elle peut se manifester aussi, et cela exclusivement, au niveau du tissu sous-cutané, qui en arrive à jouer le rôle d'organe hématopoïétique ainsi qu'en

témoignent les observations de la lymphomatose isolée de la peau (Hirschfeld, Rössle).

Il n'y a qu'un moyen de diagnostic de lymphodermies ; c'est la biopsie, bien que certaines particularités cliniques telles que la polymorphie des lésions, leur disposition symétrique, peuvent les faire reconnaître avant tout examen histologique et hématologique. Mais ce sont là des aspects trompeurs ; encore faut-il un œil exercé pour l'interprétation des coupes, car la différenciation d'avec la sarcomatose cutanée est des plus délicates.

Nous rapportons ci-dessous une observation fort intéressante d'un cas de lymphomatose isolée de la peau, l'affection ayant évolué pendant 27 ans.

Observation XLV (Rössle : Lymphatische Leukämie ohne Systemerkrankung der Lymphknoten. Virchows Archiv. vol. 275, 1930 et. Schweiz. med. Wochschr. n° 43, 1928).

Femme, âgée de 35 ans, après un bain de rivière, voit apparaître un placard érythrodermique à la jambe gauche. Ayant consulté alors plusieurs médecins, aucun d'eux ne pouvait préciser la nature de la lésion. Celle-ci consistait en une vaste plaque rougeâtre, squameuse, ni prurigineuse, ni sensible.

Plusieurs examens du sang pratiqués à la même époque montraient une formule leucocytaire sensiblement normale.

Leucocytes, 6.300 ; neutros., 51 % ; éosinos., 3 % ; basoph., 1 % ; lymphos., 35 % ; mononucléaires, 8 %.

La lésion évoluait de 1.900 à 1.910 avec alternatives de rémission et d'aggravation, disparaissant en été, réapparaissant en hiver ; finalement, toute trace de lésion a disparu.

De 1910 à 1920, apparaissent au niveau du genou droit de petits nodules rougeâtres qui bientôt se manifestent au bras et au front. Peu de temps après, une rougeur diffuse envahit la face et le tronc dont la peau s'épaissit considérablement, devient squameuse et se détache par vastes lambeaux. A la même époque on notait des hypertrophies ganglionnaires au cou et aux aisselles. Bientôt des adénopathies ont gagné les aines et une légère splénomégalie est apparue.

Un examen du sang pratiqué à cette époque a montré :

Leucocyte, 12.500 ; lymphos., 58,6 % ; monocytes, 4,3 % ; éosinos., 2 % ; neutros., 34,3 %.

La biopsie d'un fragment cutané ayant montré une infiltration lymphocytaire du derme fait confirmer le diagnostic de lymphomatose.

L'état reste presque sans changement jusqu'en novembre 1925. Vers cette époque la malade consulte le prof. Rössle. Un examen du sang pratiqué par lui montre :

Leucocytes, 158.000 ; lymphos., 91,66 % ; monocytes, 1 % ; neutros., 8 %.

On institue alors un traitement aux rayons X. Mais l'état va en empirant et finalement la malade succombe en février 1927.

A l'autopsie, les ganglions, la rate, le foie, le thymus se montrent exempts de toute trace de lésion. Malgré les adénopathies constatées du vivant de la malade

le microscope ne révéla que des lésions d'inflammation banale. Les ganglions ont conservé parfaitement leur structure, la séparation entre la zone folliculaire et le système caveux est nette. Tout au plus, on remarque une légère desquamation de l'endothélium des sinus.

Au niveau de la rate, la structure normale est conservée, et les pulpes blanche et rouge sont nettement distinctes. La moelle osseuse est remplie de graisse. On n'y trouve que de très rares lymphocytes.

Par contre, le derme est infiltré d'un amas de lymphocytes, formant par endroits de véritables nodules.

Ainsi donc, dans cette observation, le tissu sous-cutané arrivait à jouer le rôle d'un véritable organe hématopoïétique et était à la base de la leucémie sanguine.

SYNDROME DE MIKULICZ. — Décrite par son auteur en 1892, la maladie de Mikulicz ne représente pas une entité pathologique, mais un syndrome clinique à étiologie et à lésions anatomiques variables. L'affection se caractérise par un gonflement symétrique des glandes salivaires et des glandes lacrymales. Les deux côtés sont pris simultanément et symétriquement sans qu'il y ait cependant toujours une augmentation de volume exactement égal des deux glandes du même nom.

A côté du syndrome de Mikulicz, caractérisé par une hypertrophie de toutes les glandes salivaires (parotides, sous-maxillaires, sub-linguales) et des glandes lacrymales, on a décrit des syndromes de Mikulicz partiels, avec hypertrophie des seules glandes parotides, des seules glandes lacrymales, etc., etc... (Kümmel, von Bruns).

Un certain nombre de cas de maladies de Mikulicz relèvent d'une inflammation chronique de nature indéterminée, à porte d'entrée probablement bucco-naso-pharyngienne (Lenormant). D'autres cas ont été rattachés à la tuberculose et la syphilis (Mohr et Nagel). Fraenkel (de Toulouse) a même décrit un syndrome de Mikulicz « physiologique » rapproché du « Mangy », affection observée à Madagascar et qui reproduit les principaux traits de la maladie de Mikulicz.

Enfin, le plus grand nombre des cas serait en rapports étroits avec certaines hémopathies. Deux maladies du sang se partagent surtout l'étiologie de ce curieux syndrome: la lymphogranulomatose maligne et la lymphomatose. Rieux pense que la maladie de Mikulicz ne serait qu'une forme localisée de la maladie de Hodgkin, et il base son opinion sur la similitude histologique des lésions de ces deux affections.

Le plus grand nombre des cas se rattache toutefois à la lymphomatose et la première publication de ce genre remonte à Gallasch (1874) qui, bien avant la description de la maladie, faite par Mikulicz, avait observé une hypertrophie des grandes lacrymales accompagnant une « pseudo-leucémie » transformée ultérieurement en leucémie.

Depuis, de nombreuses observations publiées (Lüdin, Thaysen, Ceconi, Brudzewki, Naegeli, etc...) ont établi une véritable parenté entre certains cas de syndrome de Mikulicz et la lymphomatose.

Nous n'insistons sur le syndrome en question que du fait que de nombreux cas de maladie de Mikulicz

ne sont que l'expression d'une lymphomatose, le plus souvent aleucémique, empruntant cette image, toute particulière et qui peut évoluer durant une phase plus ou moins longue sans se compliquer d'adénopathie ou de splénomégalie. C'est en quelque sorte une lymphomatose isolée des glandes salivaires et des glandes lacrymales, mais pas toujours, puisque le tableau clinique peut se compléter ultérieurement, à plus ou moins longue échéance, par l'apparition des hypertrophies ganglionnaires et d'une tumeur splénique.

Non moins rarement la tuméfaction des glandes salivaires et des glandes lacrymales peut survenir au cours d'une lymphomatose déjà diagnostiquée.

Ce qui fait surtout l'intérêt de ce chapitre, ce sont les cas de lymphomatose « isolés » évoluant sous le masque d'un syndrome de Mikulicz. Le diagnostic étiologique de ces faits cliniques est difficile, tant que la maladie demeure « localisée » et la plupart du temps, les examens du sang ne montrent qu'un leucogramme normal où, par de patientes recherches, on peut déceler quelques atypies morphologiques des mononucléaires et la présence de lymphoblastes.

Observation XLVI (Schmid : Thèse de Zurich. 1919).

Femme âgée de 57 ans, consulte le 5 juin 1917.

La maladie actuelle date du mois de décembre 1916. A cette époque la malade avait présenté une éruption

vésiculo-bulleuse de la langue, très rebelle au traitement et lui causant de graves ennuis.

Peu de temps après, poussées de purpura, saignement des gencives, amaigrissement progressif.

A l'examen. — Femme amaigrie, presque squelettique, pâle, blafarde.

On palpe deux volumineuses parotides de la grosseur d'un œuf de poule, dures, mobiles sous la peau, indolores.

Vers l'angle du maxillaire inférieur, on découvre, de chaque côté, plusieurs petites tumeurs, de la grosseur d'une cerise, allongées, fermes, indolores.

La rate descend de plusieurs travers de doigt au-dessous du rebord des fausses côtes. Elle est peu mobile, d'une consistance élastique de surface lisse, non douloureuse. Le foie est de même hypertrophié, de plus, légèrement sensible, vraisemblablement en rapport avec une lithiase biliaire, dont la malade souffre depuis plusieurs années déjà.

L'examen du sang montre :

Hb., 95 % ; glob. rouges, 5.156.000 ; V.G., 0 93 ; glob. blancs, 7.867 ; neutros., 70,5 % ; éosinos., 1,5 % ; basoph., 0,4 % ; lymphos., 16,8 % ; monocytes, 5,5 % ; lymphoblastes, 4,6 % ; plasmocytes, 0,7 %.

Comme traitement, on a ordonné de l'arsacétine.

L'histoire ultérieure de la maladie est sans intérêt.

La patiente succombe des suites d'une péritonite par perforation de la vésicule biliaire.

Il s'agit, dans cette observation, certainement d'une lymphomatose, en faveur de laquelle plaident : les poussées de purpura, la présence d'une splénomégalie, la polymorphie pathologique des lymphocytes, à savoir : les lymphoblastes (dont le taux atteint 4,6 % du nombre total des leucocytes) et les plasmocytes.

Ni lymphoblastes, ni plasmocytes ne se retrouvent dans le sang normal.

Plus démonstrative est l'observation de Naegeli où un syndrome de Mikulicz précédait de trois ans une lymphomatose non douteuse.

Observation XLVII (Naegeli : Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 1931).

Homme, 35 ans, consulte en 1913.

La maladie actuelle avait débuté, il y a trois ans, par une hypertrophie symétrique des deux parotides ; suppression de sécrétion salivaire et de sécrétion lacrymale. Pas la moindre adénopathie à cette époque, mais léger état subfébril, amaigrissement et fatigabilité. Les glandes hypertrophiées retrouvent leur volume normal au bout d'un certain temps.

Il y a un an, sécheresse de la bouche, et peu à peu, les glandes salivaires s'hypertrophient de nouveau pour atteindre le volume d'un œuf d'oie.

A cette époque, malaise général, toux, fièvre, accès de céphalées et peu après apparition de ganglions au cou, dans les aisselles et les aînes. Cet état persiste durant 7 mois, puis survient une amélioration progressive, mais la rémission était de courte durée.

En 1913, on ne trouve qu'une tuméfaction des glandes parotides, de volumineux ganglions épitrochléens ; la radiographie montre des énormes paquets ganglionnaires dans le médiastin. A la palpation de l'abdomen, on trouve une grosse rate, dure, mobile, sans bosselure superficielle ; le pôle inférieur de l'organe dépasse le gril costal de 3 travers de doigt.

L'examen du sang montre :

Hb., 99 % ; glob. rouges, 5.000.000 ; glob. blancs, 5.340 ; neutros., $64,1/3$ % ; éosinos., 3 % ; basoph., $1/3$ % ; monocytes, $8,1/3$ % ; lymphocytes, $19,2/3$; lymphoblastes, $3,1/3$ % ; plasmocytes, 1 %.

Deux examens successifs du sang se montrent identiques.

Observation XLVIII (Ceconi : Le mal. di Mik. in suoi rapporti con la leucemia e pseudoleucemia. Rif. med. n° 17, 1913).

Homme de 56 ans, consulte pour troubles digestifs, gros foie et splénomégalie ; on pense d'abord à une cirrhose à forme hypersplénomégaly, mais un examen du sang fait immédiatement le diagnostic.

Hb., 50 % ; glob. rouges, 3.500.000 ; glob blancs, 16.500 ; neutros., 12 % ; lymphos., 85 % ; basos. et éosinos., et formes de passage, 3 %.

Quelque temps après apparaît une syndrôme de Mikulicz au complet, et les hypertrophies ganglionnaires, à peine perceptibles lors du premier examen, s'exagèrent notablement.

Le malade accuse de l'affaiblissement et présente des épistaxis.

Rétrocession des adénopathies et de la splénomégaly sous l'influence de la thorium-radiothérapie. Le nombre de leucocytes tombe à 2.030 avec 40 % de lymphocytes. Seule persistait l'hypertrophie des glandes salivaires et des glandes lacrymales.

Observation XLIX (Rowe : Mikulicz's syndrome with chronic lymphatic leukaemia. New England. Jour. Med., vol 202, 1930).

Madame V..., 55 ans, consulte en 1926 un ophtalmologiste pour oedème et tuméfaction de la paupière supérieure droite. Le médecin diagnostique une obstruction du canal lacrymal, en fait un cathéterisme, suivi de régression rapide des accidents oculaires.

En 1928, toujours souffrante, la malade se fait hospitaliser pour des crises de diarrhées presque subintrantes.

En février 1929, on lui trouve une légère hépatomégalie, une grosse rate avec micropolyadénopathie.

Le taux leucocytaire était alors de 15.750 globules blancs et le diagnostic hésitait entre celui d'anémie splénique et celui de leucémie aleucémique.

En avril de cette même année, le taux des globules blancs s'élève à 100.000 et la différenciation qualitative montre :

Neutros, 22 % ; petits lymphos., 70 % ; grands lymphos., 8 %. Le diagnostic de leucémie est devenu certain.

La malade refusant de se faire hospitaliser est traitée à domicile par les rayons ultra-violets.

En juin, survient une exophtalmie bilatérale et bientôt une tuméfaction des glandes salivaires, surtout marquée aux parotides.

A cette époque l'hémogramme montre :

Glob. rouges, 4,560.000 ; Hb., 51 % ; glob blancs, 24.800 ; neutros., 12,5 % ; éosinos., 1 % ; basoph., 0,5 % ; pet. lymphos., 74,5 % ; grands lymphos., 7,5 % ; monocytes, 3 % ; myélocytes, 0,5 %.

Rétrocession des adénopathies et des tumeurs sali-

vaires et lacrymales, sous l'influence de la radiothérapie.

L'histoire ultérieure de la maladie est sans intérêt.
La malade succombe dans le courant de l'année.

Cette courte étude nous a fait saisir combien il est difficile de délimiter l'étendue du cadre de la lymphomatose.

Si cette dernière peut exister sans formule hémato-logique de leucémie lymphoïde, réciproquement, il y a des lymphomatoses sans adénopathies, sans splénomégalie, sans aucune autre manifestation clinique.

« Nous avons ainsi une base dans l'anatomie pathologique, un deuxième critère déjà moins constant dans le sang, et des modalités cliniques des plus contingentes, l'adénopathie elle-même pouvant faire défaut » (Laubry et Marchal).

EVOLUTION. — On considère généralement les formes dégradées de la leucémie lymphoïde comme ayant une évolution plus lente que cette dernière. Si ces formes se terminent par la mort, ainsi que toute lymphomatose, du moins cette déchéance paraît-elle en général plus éloignée.

La durée totale, assez difficile à apprécier, étant donné l'incertitude concernant la date du début réel, paraît être de cinq à six ans en moyenne. Mais des survies plus longues dépassant une dizaine d'années et même des dizaines d'années ne sont pas exceptionnelles dans ces formes dégradées de lymphomatose.

Nous avons cité ci-dessus l'observation de MM. Baboneix et Tixier concernant un malade atteint de lym-

phomatose à forme splénique pure, et chez qui la maladie évoluait pendant 10 ans. M. P. Emile Weil rapporta de même une observation de subleucémie à forme ganglionnaire ayant évolué 10 ans. Schur relata le cas d'une malade atteinte de pseudo-leucémie à forme spléno-ganglionnaire avec un taux leucocytaire oscillant entre 10.000 et 30.000 et un pourcentage de lymphocytes entre 40 % et 90 % et qui avait vécu plus de 10 ans. Dans l'observation (11) de Klein le malade vivait 13 ans. Dans l'observation (10) de M. Aubertin, l'affection est à sa dix-huitième année de l'évolution clinique.

Minot et Isaac citent trois cas de subleucémie non traités avec un taux leucocytaire variant de 10.000 à 30.000 et 75 % de lymphocytes, ayant vécu respectivement 11, 15 et 22 ans. Rössle avait observé la survie la plus longue, puisque, dans son cas, la maladie évoluait pendant 27 ans.

De tels faits parlent d'eux-mêmes. On ne serait pas trop loin de la vérité en admettant avec Hirschfeld que le pronostic *quod vitam* est meilleur dans les lymphomatoses a-et subleucémiques que dans la leucémie lymphoïde.

Mais il faut se garder de généraliser le fait. Ce n'est pas le taux quantitatif des leucocytes, ni le pourcentage relativement élevé des polynucléaires neutrophiles qui permet d'assurer un pronostic meilleur. C'est l'état général du malade, les localisations spéciales ou prédominantes du processus leucémique, le degré d'anémie concomittante qui importent avant tout.

Il est fréquent, même très fréquent, d'observer les

subleucémiques avec une formule sanguine à peine modifiée, et qui donnent l'impression de malades cachectiques, se tenant péniblement debout, à la merci de la moindre infection intercurrente, rapidement mortelle chez eux.

La menace d'une poussée aiguë, spontanée ou déclanchée par la radiothérapie, plane toujours sur ces malades.

Quant à l'envahissement brusque ou rapide du sang par les éléments nouvellement formés, cette condition ne saurait constituer toujours un élément de gravité immédiate (Klein, Naunyn, Naegeli, Pappenheim).

Malgré la transformation leucémique du sang, on a vu la maladie suivre sa marche habituelle durant des mois et des années.

Les rémissions sont toujours possibles, et peuvent survenir dans des circonstances ne laissant plus aucun espoir, et cela même en absence de traitement.

Mais d'un autre côté, lorsque le nombre des leucocytes se met à monter, que des lymphoblastes apparaissent dans le sang périphérique, qu'un état hémorragique se dévoile par l'apparition de poussées de purpura, des épistaxis, des gingivorrhagies, etc..., le pronostic devient fâcheux, et la mort n'est alors qu'une question de jours ou de semaines au maximum.

DIAGNOSTIC. — Un grand nombre d'affections simulent la lymphomatose. Par ses localisations multiples, par ses déterminations viscérales et cutanées, elle intéresse toutes les branches de la pathologie. Il serait

donc fastidieux de s'attarder à toutes les erreurs auxquelles elle expose. Ce serait de faire une étude des affections qui entraient dans le groupe hétérogène des pseudo-leucémies que de vouloir discuter tous les diagnostics possibles.

Or, en pratique, le problème est moins compliqué. La clinique donne déjà une première orientation, la seconde étape appartient aux examens du sang qui apportent des arguments nouveaux, pour ou contre la lymphomatose. Mais le seul diagnostic presque infaillible est d'ordre anatomique ; c'est l'ensemble des lésions décrites ci-dessous qui permet d'affirmer la lymphomatose d'où l'importance toute particulière de la biopsie ganglionnaire, cutanée, ou d'un fragment d'amygdale ; d'où l'importance également de la ponction splénique.

Dans les cas qui nous occupent, le nombre des leucocytes est légèrement augmenté ou bien normal, ou bien même, tombe au-dessous du taux habituel. C'est pourquoi la numération qualitative prend une importance fondamentale, en révélant ou non de modifications qualitatives.

C'est ainsi que, s'il existe une lymphocytose accentuée, les présomptions seront en grande faveur d'une lymphomatose subleucémique. Mais le problème devient ardu pour le diagnostic des formes aleucémiques qui sont moins caractérisées par la proportion relative de diverses variétés leucocytaires dans le sang circulant que par les anomalies de leur morphologie. Aussi le dernier mot reste à la biopsie.

a) Localisé à un groupe ou généralisé aux divers ter-

ritoires ganglionnaires, le processus rappelle de si près la leucémie lymphoïde par son aspect extérieur que, une fois le diagnostic d'adénopathies posé, l'examen du sang s'impose et permet d'éliminer fréquemment, mais non toujours, les affections de nature non leucémique, la lymphogranulomatose, la tuberculose, la syphilis ganglionnaire, etc...

Le type sanguin est celui de la leucémie lymphoïde, sans hyperleucytose ou avec une leucocytose discrète, celle-ci pouvant osciller entre 5.000 et 20.000 globules blancs, mais avec une lymphocytose importante de 60 à 90 %.

Aucune autre affection ne s'accompagne d'un bouleversement hématique aussi accentué, et cette rupture de l'équilibre leucocytaire en faveur de lymphocytes fait le diagnostic de lymphomatose.

Si les modifications sanguines sont insignifiantes, les ressources hématologiques se trouveront épuisées, et le diagnostic passera par diverses alternatives avant de pratiquer la biopsie.

C'est de propos délibéré que nous rompons avec l'usage classique de discuter le diagnostic de lymphomatose avec celui de tuberculose, surtout dans sa forme de «tuberculose hypertrophiante méconnue des ganglions» de Sabrazès et Duclion, et avec celui de la syphilis. Nous ne dirons que peu de mots de la lymphosarcomatose et de la lymphogranulomatose.

Sauf la lymphosarcomatose, toutes ces affections sont essentiellement différentes de la lymphomatose, avec laquelle elles ne peuvent prêter à confusion qu'au point

de vue clinique. Hématologiquement et anatomiquement, elles ne ressemblent en rien à la lymphomatose, dont elles seront séparées par la biopsie ou la ponction splénique, si les examens du sang ne sont pas décisifs.

Les moyens de diagnostic anatomique doivent constamment être mis en œuvre.

Un ganglion lymphomateux a perdu sa structure normale. Celle-ci apparaît, sous le microscope, homogénéisée, en quelque sorte.

La prolifération des lymphocytes efface, sous une nappe presque uniforme, la division entre la zone folliculaire et le système caverneux. Les éléments sont pressés les uns contre les autres ; il s'agit presque toujours de petits ou de moyens lymphocytes avec présence de rares formes plus volumineuses.

L'image est monotone, il n'y a, ni polynucléaires neutrophiles, ni éosinophiles, ni cellules géantes, pas de zones caséuses ou de nécrose.

Cette unicité de l'image s'oppose au bariolage d'un ganglion granulomateux, ou on constate des cellules de toute sorte : lymphocytes, mélangés à des cellules plus jeunes, plasmocytes neutrophiles et surtout éosinophiles ; enfin, des cellules géantes, dites cellules de Sternberg, avec un noyau plurilobé ou des noyaux multiples. le tout associé à une sclérose plus ou moins importante de la trame et de la capsule du ganglion.

Quant au lymphosarcome, ou plus exactement à la lymphosarcomatose, c'est une néoplasie mal délimitée dans ses caractères histologiques, tumeur très maligne, douée d'une considérable prolifération cellulaire qui la

rend particulièrement agressive pour les organes voisins. C'est l'anarchie et la métatypie cellulaire révélées au microscope qui démontreront l'existence d'une tumeur maligne.

En règle générale, cette affection a quelques caractères qui permettent cliniquement de la différencier de la leucémie ; c'est la tendance rapide à la fixité et à l'ulcération. Anatomiquement, toutefois, entre l'hyperplasie de nature leucémique et celle de nature sarcomateuse existent tous les degrés de transition (Naegeli, Fabian).

Au point de vue hématologique on dénote un taux quantitatif des leucocytes non modifié, mais avec un certain degré de lymphopénie. Mais les pourcentages leucocytaires ne permettent aucune conclusion ferme dans le diagnostic.

Il semble, par ailleurs, que, dans certaines circonstances, le développement d'une sarcomatose généralisée puisse engendrer un syndrome leucémique (Sternberg, Evans et Leucutia).

Pour Sternberg, de même que pour Sabrazès, il s'agit dans ces cas d'une dégénérescence maligne secondaire des tissus *in situ*. Pour Evans et Leucutia, la leucémie sanguine n'apparaît qu'après envahissement de la moelle osseuse par les cellules néoplasiques.

Pour Naegeli, il n'existe pas de leucémie symptomatique, pas de sarcoleucémie, et la diffusion du processus plaide en faveur de la lymphomatose.

C'est encore l'opinion de Webster pour qui la leucosarcomatose, lymphosarcomatose et la leucémie lym-

phoïde sont des affections étroitement connexes. Le problème reste encore posé, et la plupart des auteurs rangent ces cas dans le groupe des sarcomatoses.

Mais le fait prouve déjà combien est incertaine la nomenclature des leucémies, combien indécises sont les limites de ces affections.

b) Si la lymphomatose s'extériorise sous forme d'une splénomégalie, il faudra passer en revue toutes les causes de grosse rate.

D'ailleurs, à toute constatation de splénomégalie, le devoir du médecin est d'associer un examen du sang, seul capable d'aiguiller le diagnostic dans une bonne voie.

Le caractère lympholeucémique d'une grosse rate s'affirmera grâce à la proportion considérable (plus de 70 %) des lymphocytes circulants, parmi lesquels beaucoup présentent un caractère atypique.

Si la lymphocytose est absente, ou du moins peu accentuée, il faudrait recourir à une ponction splénique, qui ne connaît pas de contre-indications, sauf s'il y a une tendance hémorragique (P. Emile Weil).

La réaction élémentaire mise en évidence par ce moyen de diagnostic, se caractérise dans tous les cas de lymphomatose par une unicité d'aspect très remarquable. L'hyperplasie est manifeste du fait de la grande abondance d'éléments blancs sur les lames. Ceux-ci sont des lymphocytes, soit mûrs et adultes, à noyau foncé, à chromatine dense et protoplasme en lunule ; soit jeunes, à noyau plus clair, à réseau chromaticien filamenteux.

Ces deux sortes d'éléments coexistent sur les lames, reliés souvent entre eux par des formes intermédiaires.

De loin en loin, on peut retrouver un polynucléaire neutrophile, un monocyte, un plasmocyte. C'est cette uniformité de l'image qui caractérise la lymphomatose.

c) Les formes médullaires se rapprochent de l'anémie pernicieuse. Leur diagnostic, au début, est difficile pour ne pas dire impossible. Peut-être une analyse minutieuse des lames de sang pourrait attirer l'attention vers la cause de cette cryptanémie.

d) Pour ce qui est des lymphodermies, les examens du sang gardent, ici, toute leur valeur. Mais souvent le diagnostic ne sera fait que grâce à la biopsie d'un fragment de peau malade.

En résumé, le diagnostic de présomption est fait par les examens hématologiques qui, en principe, doivent montrer des altérations de la formule leucocytaire consistant en un bouleversement de l'équilibre normal en faveur des lymphocytes dont le taux doit dépasser au moins 60 % du nombre total des globules blancs.

Le diagnostic de certitude n'est acquis qu'en ayant recours à la biopsie ou bien à la ponction splénique, suivant les cas.

TRAITEMENT. — Nous ne dirons ici que peu de mots du traitement. La thérapeutique des formes aleucémiques et subleucémiques de la lymphomatose est en tout point comparable à celle de la leucémie lymphoïde typique.

Mais l'accord est loin de se faire entre les auteurs sur les moyens thérapeutiques à mettre en œuvre.

Chacun sait que les rayons X, dans la leucémie lymphoïde, n'amènent que très tardivement une amélioration qualitative, quand l'amélioration quantitative s'est déjà produite. On conçoit dès lors les écueils du traitement radiothérapique, puisqu'on ne se propose pas de combattre l'hyperleucocytose excessive, celle-ci étant modérée dans les subleucémies.

Le retour à la normale de la formule leucocytaire au point de vue qualitatif et quantitatif, bien que désirable, n'est pas indispensable.

Il ne paraît pas, en effet, y avoir toujours parallélisme entre l'amélioration de l'état général et la diminution du nombre des globules blancs ; tel malade chez qui la leucocytose demeure marquée, bénéficie d'une évolution favorable, chez tel autre, la formule leucocytaire est normale, mais l'état général est mauvais et la maladie progresse. Le sujet de l'observation de Steiner en constitue un exemple.

Y a-t-il donc intérêt à soumettre les subleucémiques aux applications des rayons X, d'autant plus que ceux-ci risquent de devenir une arme à deux tranchants, et que la radiothérapie ne prolonge pas la survie ?

Ces faits expliquent peut-être le scepticisme récent de Naegeli et de Parkes Weber qui discréditent largement l'emploi de la radiothérapie, pour y substituer le traitement arsénical.

C'est également à des conclusions pleines de scepticisme que viennent aboutir Minot et Isaac. Après la

revue de 475 cas de lymphadénome aleucémique de type divers (entre autres de nombreux cas de sub-et aleucémie) soumis aux rayons X ou bien au radium, les auteurs comparant les cas traités et non traités, ne considèrent pas que la durée des premiers soit sensiblement allongée par rapport à celle des derniers.

Dans une autre statistique, les mêmes auteurs, en comparant 50 cas de leucémie lymphoïde irradiés à 30 cas non traités, font remarquer que la durée de survie était presque identique dans les deux lots de malades.

Par contre, trois subleucémiques non traités ont vécu respectivement 11, 15 et 22 ans.

Si la survie due au traitement par les rayons X peut prêter à discussion, il n'en est plus de même de l'amélioration symptomatologique qu'on peut espérer dans la majorité des cas (Aubertin). Les rémissions obtenues se traduisent, pour le malade, par un bien-être et un regain de vitalité parfois assez long. La durée de cette période de répit est difficile à chiffrer ; toutefois, il n'est pas de radiologiste qui ne puisse citer un cas exceptionnel, il est vrai, mais malgré tout possible, où grâce à des applications bien surveillées, bien dosées, les apparences de la santé se sont maintenues pendant plusieurs années.

D'ailleurs, toute appréciation sur l'efficacité du traitement ne peut être que relative, d'autant plus que les rémissions spontanées et parfois très longues ne sont pas exceptionnelles au cours de la lymphomatose, et les observations d'avant l'ère radiothérapique en font foi

(Klein), encore la possibilité de leucémies spontanément arrêtées, durant des périodes assez longues, doit-elle rester présente à l'esprit (Clerc, Naegeli, Hirschfeld).

Pourtant, toutes ces considérations ne sont pas une raison pour s'abstenir de recourir à la radiothérapie.

Si cette méthode de traitement n'est qu'un remède palliatif, prudemment conduite, elle entraîne le moins d'aléas, donnant aux malades un gain de vie active appréciable, bénéfice qui est souvent refusé aux leucémiques abandonnés au seul traitement arsenical.

CONCLUSIONS

Les formes aleucémiques et subleucémiques de la lymphomatose ne représentent que des variétés hématologiques dégradées de la leucémie lymphoïde typique.

Entre les premières et la seconde, il n'y a qu'une différence de degré et non de nature, la seule dissemblance résidant dans l'état quantitatif du sang.

D'une part, se rattachant par des transitions insensibles, il existe, entre les variétés aleucémiques et la leucémie lymphoïde vraie, une série ininterrompue de formes de plus en plus subleucémiques, puis de moins en moins leucémiques, qui constituent le trait d'union entre des traductions sanguines en apparence très éloignées de l'hyperplasie lymphomateuse des organes hématopoïétiques.

D'autre part, toute aleucémie, de même que toute subleucémie, est susceptible de subir la transformation en leucémie typique.

Le passage de forme dégradée en leucémie typique peut survenir à n'importe quel moment de l'évolution de la maladie, sans qu'il soit nécessaire que l'affection change d'allure, et, de chronique, devienne aiguë.

Du point de vue hématologique pur, les barrières entre la lymphomatose subleucémique et la leucémie lymphoïde vraie sont conventionnelles. Le trouble de la leucopoïèse s'affirme moins sur la quantité des globules blancs mis en

circulation que sur la proportion relative de diverses variétés leucocytaires et les anomalies de leur morphologie.

La leucémie, au sens éthymologique, n'a que la valeur d'un symptôme. Les leucémies lymphoïdes devraient être appelées lymphomatoses, ces lymphomatoses étant tantôt aleucémiques, tantôt subleucémiques, tantôt enfin leucémiques.

Cette dernière éventualité est la plus fréquente, mais, somme toute, elle ne représente que la forme la plus complète d'un processus plus général, susceptible d'amener, suivant les sujets et suivant les phases de l'évolution, à côté des modifications similaires dans l'équilibre leucocytaire, une réaction quantitative moins complète, réduite au stade subleucémique; l'aleucémie n'est ordinairement qu'un symptôme précoce de la maladie.

En effet, on peut établir comme certain que toute leucémie constituée provient d'un stade aleucémique, rarement observé en clinique, mais indubitable. Le fait est prouvé par de multiples observations où l'on a pu suivre, grâce à des examens répétés du sang, la transition progressive et insensible d'aleucémie en leucémie.

Vu :

Vu :

Le Doyen,

Le Président de la Thèse,

G. ROUSSY.

CLERC.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- ANTHON. — Aleukâmische Lymphadénose mit Beteiligung des Rachens und der Nase. Virchow's Arch. 1927, Bd. 265, pp. 199-209.
- ASKANAZY. — Das Knochenmark. Handb. d. spez. path. Anat. und Histologie. 1 Bd., 2. Feil.
- AUBERTIN. — Lymphocythémie aleucémique transformée en leucémie lymphoïde. Bul. mém. Soc. Hôp. Paris, 1928; n° 32 pp. 1551-1555.
- AUBERTIN et POUMAILLOUX. — Stade preleucémique de leucémie lymphoïde. Bul. mém. Soc. Hôp. Paris, 1928, n° 36.
- AUBERTIN et PATEY. — Subleucémie lymphoïde à évolution lente. « Le Sang », 1935, n° 5.
- BABONNEIX et TIXIER. — Un cas de splénomégalie chronique terminée par leucémie lymphoïde. Gazette med. de Nantes, 1913, n° 35 pp. 681-684.
- BANTI. — Le leucémie; Atti. d. VII riun. d. soc. ital. d. Pathol. 1913.
- BAUMGARTEN. — Das Verhältnis von Leukâmie und Pseudoleukâmie. Ref. Munch. med. Wochschr. 1906; p. 384.
- BLUMER. — A case of aleuk. lymph. leukamia. Albany md. Annals. Avril. 1905.

- BOHRMACHER. — Isolierte symetrische aleukâm. Lymphadenose. Arch. f. Ophtalm. 1932, vol. 129 pp. 1-6.
- BORCHARDT. — Beitrag zur Frage des Gewächse mit leukâmischem Blutbild. Zbl. allg. Path. u. path. Anat. 1927, Bd. 40.
- BROODRIBB et BARLOW. — A case of aleukaemic leukaemia. Lancet, 1931, vol. 1 p. 347.
- BRUCKE. — Uber das Vorkommen von Anâmia pernicioso...beil aleuk. lymph. Leukâmie. Dtsch. Arch. Klin. Med. 1926, Bd. 150 pp. 92-104.
- BRUIN (v). — Leucémie lymphoïde chronique chez l'enfant. Nederl. Tijdschr. v. Genesskunde. 1932, vol. 76 pp. 4306-4317.
- BUCCO. — Contributo clinico al passaggio della pseudoleucemia in leucemia. Giorn. intern. d. scienze med. 1909, n° 19.
- CECONI. — Leucemia e pseudoleucemia. Minerva medica, Torino 1922 n° 11 p. 330.
- CECONI. — La malattia di Mikulicz in suoi rapporti con la leucemia e la pseudoleucemia. Riforma medica, 1913, 26-IV et 3-V.
- CLERC. — La lymphadémie typique. La lymphadénie atypique. Notions de pathologie générale. Presse médicale, 1910 n°s 32, 33, 37 : Monde médical 1925 n° 668.
- CLERC. — Article Leucémie in Traité de Médecine de Roger, Vidal, Teissier, vol. IX.
- CLARKE. — A case of lymphadenoma trated by X-rays. Brit. med. Jour, 1907, vol. 2, pp. 1137-1139.

- CONTI et ROSSI. — Sopra un caso di pseudoleucemia limfadenoidale etc. Boll. d. scienze med. 1910. Vol. 2.
- CRAWFORD et WEIS. — Chronic lymphatic leukaemia Amer. Jour. Med. Assoc. 1928 21-1.
- DICKINSON et LWOW. — A case of malignant leukaemia. Lancet., 1927 vol. 2.
- DOMARUS. (von). — Beitrag zur Frage der medullaren pseudoleukämie Munch. med. Wochschr. 1909 n° 23.
- DRAKE. — Aleukaemic leukaemia with multiple skin tumours. Brit. Jour. Dermatol. 1925 p. 354.
- EHRLICH, LAZARUS et PINKUS. — In Nothnagels spezielle Pathologie u. Therapie Bd. 8.
- EVANS et LEUCUTIA. — The neoplastic nature of lymphatic leukaemia and its relation to lymphosarcoma. Amer. Jour. of. Roentgenologye. radiumtherap 1926, vol. 15 n° 6 pp. 497-513.
- FABIAN. — Münch. med. Wochschr. 1908 n° 51.
- FOGED. — Leukämische Nierengeschwülste. Acta chir. scandinav. 1928 Bd. 63 pp. 13-33.
- GOUGET et THIBAUT. — Infiltration massive des reins dans un cas de leucémie lymphoïde. Bull. mém. Soc. hôp. Paris 18-v-1911.
- GRAVITZ. — Über zwei Fälle von aleukämischer Lymphadenie. Fol. haematologica. Bd. 10 p. 389.
- GROWE WHITE et DAWY. — A case of aleukaemic lymphatic leukaemia. British med. Jour. 1929, vol. 1, 2^e pp. 900-901.
- HAENISCH et QUERNER. — Über Tumorbildungen bei leukämischen Erkrankungen besonders in Skeletsystem. Zeitschr. f. inn. Med. 1919 Bd. 88.

- HALPERN. — Przypadek chlonnicy niebialaczkowej.
Medycyna i kronika lekarska. 1912. n° 15 (polonais).
- HENNING. — Beiträge zur Differentialdiagnose der Splenomegalien. Zeitschr. f. inn. Med. 1927. Bd. 106.
- HESS et ISAAC. — Über medullaere lymphatische pseudo-leukämie. Monatschr. für Kinderheilkunde, 1921. Bd. 21.
- HIRSCHFELD H. — Über einen Fall von aleuk. Lymphadenie der Haut. Fol. hemat. Bd. 10, p. 391.
- Über isolierte aleukämische Lymphadenose der Haut. Zeitschrift f. Krebsforsch. 1912; Bd. 11.
- Weiteres zur Kenntnis der myeloiden Umwandlung. Berl. Klin. Wochschr. 1906 n° 32.
- Über chron. Leukämien ohne Milz- und Lymphknotenvergrößerung. Medizinische Klinik. 1932, n° 34.
- HIRSCHFELD H. — Leukämie und verwandte Zustände in Enzyklopedie der Klinischen Medizin Bd. 1 Julius Springer, Editeur, Berlin 1925.
- HOLLER. — Bemerkungen über Wechselwirkung zwischen Leukämie und Tuberkulose. Berl. Klin. Wochenschrift 1931; n° 36.
- HOLZER. — A rare case of lymphatic leukaemia. Amer. Jour. Med. Assoc. 1912 n° 21.
- HUNTER. — Aleukaemic leukaemia. Southern Med. Journal 1921 n° 2.
- JACKSCH (von) et GHON. — Lymphosarcomatose oder generalisierte Aleukämie. Münch. med. Wochschr. 1912 n° 49.
- KLEIN. — Lymphozythaemie und Lymphomatose. Zbl. f. Klin. Med. 1903. nos 34 et 35.

- KLESTADT. — Lymphome der oberen Luftwege als wesentliches Symptom aleuk. Lymphadenose. Dtsch. Med Wochschr. 1926 n° 16.
- KREIS et MITTELBACH. — Kasuistischer Beitrag zur Klinik u. path. Anat. der Lymphadenosen. Medizinische Klinik 1934 n° 12.
- LIVINGSTON. — Lymphatic leukaemia simulating aplastic anaemia. Proceeding Royal Soc. Med. 1932, vol. 25.
- LUISADA. — Linfonsi leucemia in soggetto con malaria cronica etc. Minerva Medica 1934, n° 42.
- MATERNOWSKA et REDLICH, — Przyczynki do kliniki lymfatycznej w wieku dziecięcym. Polska Gaz. Lekarska 1931, n°s 19 et 20.
- MINOT et ISAAC. — Lymphoblastoma (radio et radium-therapie). Amer. Jour. Med. Assoc. 1926, vol. 86 n° 16.
- Lymphatic leukaemia (radio et radiumthérapie). Boston med. a. surg. Jour. 1924, vol 191 3-VII.
- MORLOCK. — Pseudoleukaemia. Aleukaemic Lymphadenosis. Proceed. Roy. Soc. Med. 1929 11-X.
- NAEGELI. — Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Julius Springer. Editeur, Berlin 1931.
- Über verkannten Leukämien. Schweiz. Korrespbl. 1910, n° 3.
- Nothnagels Sammlung 1913 (Mnographie).
- OEHME. — Dtsch. med. Wochschr. 1919 p. 758.
- PAPPENHEIM. — Betrachtungen Über Leukämie. Zeitschr. f. Klin. Med. 1904. Bd. 52.
- Über Lymphämie ohne Drüsenschwellung Zetschr. für Klin. Med. 1900. n° 39.

- PAVEL, WALTHER IONESCU et ECONOMIU. — Leucémie lymphatique aleucémique. *Le Sang*. 1932. n° 6.
- PINKUS. — Über die Hautveränderungen bei Leukämie und Pseudoleukämie *Arch. f. Dermat. u. Syphilis* 1899 Bd; 50.
- POLLAG. — Zur Pathologie der lymphatischen Leukämie *Dtsch. med. Wochschr.* 1918 p. 1912-3.
- PRETI. — Sul passaggio di una linfadenosi aleucemica in leucemia *Riforma Medica* 1914, p. 175.
- REH. — Leucémie lymphatique myélogène *Arch. des mal. du cœur, des vaiss. et du sang*. 1921 n° 4 avril, p. 167.
- RIEUX. — Revue critique de la pseudoleucémie *Arch. des mal. du cœur, des vaiss. et du sang*. 1912, p. 468.
- ROWE. — Mikulicz's syndrom with chronic lymphatic leukaemia *New England Jour. Med.* 1930, vol. 202, p. 863.
- ROWLANDS et SIMPSON. — Chronic lymphatic leukaemia with aleukaemic phase. *Proceed Roy. Soc. Med.* 1929, vol. 23, p. 218.
- ROSSLE. — Lymphatische Leukämie ohne Systemerkrankung der Lymphknoten *Virchows Arch.* 1930. Bd. 275, pp. 310, 329.
- SCHERESCHEWSKY. — Über einen Fall von Geschwisterleukämie. *Zentrbl. f. inn Med.* 1926, n° 26.
- SCHMID. — Syndrome de Mikulicz. Thèse de Zürich 1919. (Bibliographie complète).
- SCHUR. — Zur Symptomatologie der unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufender. Lymphdrüsentuberkulose *Wien. Klin. Wochschr.* 1903, p. 123.

- SHELDON. — Diabetes insipidus occuring in a case of lymphatic leukaemia. *Lancet* 1927, n° 10, pp. 489-490.
- STEINBRINK. — Lymphatische Leukämie ohne Lymphadenose mit lokalisierte hemorrhagische Diathese. *Dtsch. med. Wochschr.* 1925.
- STEINER. — Familiare Leukämie. *Münch. med. Wochschr.* 1933, n° 46.
- STERNBERG. — In Henke-Lubarsch Handbuch der spez. path. Anatomie und Histologie Bd. 1.
— Beitrag zur Frage der sarkomatös-leukämischen Erkrankungen *Virchows Arch.* 1927, Bd. 265, pp. 541-542.
- STEWART HARRISSON. — Mediastinal tumor and leukaemia *Acta Radiologica* 1934, vol. 15.
- TURK. — Ein System der Lymphomatosen. *Wien. Klin. Wochschr.* 1903 n° 39, p. 1073.
- VAQUEZ et RIBIERRE. — Bulletin et Mém. Soc. Hôp. Paris 1900, p. 914 et 1902, p. 912.
- WEBER PARKES. — Aleukaemic lymphadenosis. *Proceed. Roy. Soc. Med.* 1927, p. 543.
- WEBER PARKES et WEISSWANGE. — Lymphadenosis commencing with the clinical picture of hypoplastic anaemia. *Proceeding Roy. Soc. Med.* 1933, vol. 26, 1012-1014.
- WEBSTER. — Lymphosarcoma, lymphatic leukaemia, leucosarcoma, Hôdgkin's disease. *John's Hopkins Hosp. Bull.*, décembre 1920.
- WEIL-EMILE P. et NOIRÉ. — Un cas de lymphadénie aleucémique cliniquement guéri depuis six ans. *Bull. mém. Soc. Hôp. Paris*, 1905, p. 495 et 1911, vol. 32, p. 498.

- WEIL-EMILE P. et CAHEN. — Stade précoce d'aleucémie lymphoïde. Bull. mè. Soc. Hôp. Paris, 1928, n° 32, pp. 1548-1551.
- WEIL-EMILE P., ISCH-WAHL et S. PERLES. — Le Sang 1935, n° 4.
- WEIL-EMILE P. et CLERC. — De la lymphadénie lymphatique aleucémique. Bul. mè. Soc. Hôp. Paris, 1902.
- WENDE. — A case of lymphatic leukaemia. Amer. Jour. of. med. Sciences. 1901, vol. 2, pp. 836-854.
- ZANATY. — Zur Frage der medulären Lymphadenosen. Virhows. Arch. 1934, p. 356, Bd. 292.
- ZIEGLER. — Klinische und anatomische Beiträge zur Lehre der chronischen Leukämien. Zeitschr. f. Klin. Med. 1911, Bd. 72.
- ZYPKIN. — Über einen Fall von Anaemia splenica mit Ubergang in Lymphocytenleukämie. Wien. Klin. Wochschr. 1903, n° 39, p. 1085.

TABLE DES MATIERES

<i>Introduction. Définition</i>	7
---	---

PREMIÈRE PARTIE

<i>La lymphomatose au point de vue hématologique</i>	11
Forme aleucémique	16
Forme subleucémique	23
Formes aleucémiques et subleucémiques transformées en leucémie	40

DEUXIÈME PARTIE

<i>Etude clinique</i>	73
Forme généralisée	74
Forme ganglionnaire localisée	76
Forme splénique	83
Forme sans adénopathies ni splénomégalie	91
Forme à début anémique	97
Forme cutanée	103
Syndrome de Mikulicz	106
Evolution	113
Diagnostic	115
Traitement	121
<i>Conclusions</i>	125
<i>Bibliographie</i>	127

